

Psoriasis

Multidisciplinaire evidence based richtlijn (2017)

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Deelnemende verenigingen/instanties:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Huidpatiënten Nederland (HPN).

Ondersteuning

Bureau Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Financiering

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun vanuit het SKMS-programma

Deze richtlijn is geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Patiëntenverenigingen (Huidpatiënten Nederland, Psoriasis Vereniging Nederland, Vereniging Psorinovo)

Colofon

© 2017 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030-2823180

E-mail: secretariaat@nvdv.nl

Alle rechten voorbehouden

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

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

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.

Samenstelling van de richtlijnwerkgroep 2017

Werkgroepleden	Vereniging
Drs. D.M.W. Balak	NVDV
Drs. C.I.M. Busard	NVDV
Dr. O.D. van Cranenburgh	Stichting Nationaal Huidfonds
Drs. Y. Chung-secretaris (vanaf september 2016)	Arts-onderzoeker NVDV
Dr. R.J.B. Driessen	NVDV
Dr. J.J.E. van Everdingen	Directeur NVDV
Dr. F. van Gaalen	NVR
Dr. M. de Groot	NVDV
J.F.H. Hulshuizen	Vice voorzitter PVN Patiëntvertegenwoordiger
Prof. dr. E.M.G.J. de Jong	NVDV
Drs. P.M.J.H. Kemperman	NVDV
Drs. W.J.A. de Kort	NVDV
Drs. S. Karsch-secretaris (SK, tot september 2016)	Arts-onderzoeker NVDV
Drs. G.E. van der Kraaij-secretaris (GvdK)	Arts-onderzoeker NVDV
I. Laffra	V&VN
Drs. A. Lamberts (tot september 2016)	Arts-onderzoeker NVDV
Dr. L.L.A. Lecluse	NVDV
Dr. P.P.M. van Lümig	NVDV
Dr. S.P. Menting	NVDV
Prof. dr. E.P. Prens	NVDV
Dr. J.M.P.A. van den Reek	NVDV
Dr. M.M.B. Seyger	NVDV
Prof. dr. P.I. Spuls - voorzitter (PS)	NVDV
Dr. H.B. Thio	NVDV
Drs. W.R. Veldkamp	NVDV
Dr. M. Wakkee	NVDV
Overige contributors	Vereniging
A. Jacobs	EDF Psoriasis guideline development groep
Prof. dr. A. Nast	EDF Psoriasis guideline development groep
S. Rosumeck	EDF Psoriasis guideline development groep
Drs. E.J. van Zuuren	NVDV, editor Skin Group Cochrane Collaboration
Dr. Q. de Mast	NIV, internist-infectioloog Radboudumc heeft bijgedragen aan hoofdstuk Vaccinatie

Inhoudsopgave

INLEIDING (2017)	5
WERKWIJZE EN WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING RICHTLIJN 2011.....	6
WERKWIJZE EN WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING UPDATE 2017	6
PATHOFYSIOLOGIE EN THERAPEUTISCHE AANGRIJPINGSPUNTEN (2011)	15
LOKALE THERAPIE (2011)	19
CALCINEURINEREMMERS (2011)	19
DITRANOL (2011)	22
CORTICOSTEROÏDEN (2011)	27
KOOLTEER (2011)	33
TAZAROTEEN (2011).....	36
VITAMINE D3-ANALOGEN (2011).....	36
LICHTTHERAPIE (2011).....	48
KEUZE VAN BEHANDELING BIJ PATIËNTEN MET PSORIASIS (2017)	65
KEUZEMATRIX (2017).....	73
SYSTEMISCHE THERAPIEËN.....	77
METHOTREXAAT (2017)	77
CICLOSPORINE (2011).....	97
ACITRETINE (2011).....	112
FUMARATEN (2017)	119
APREMILAST (2017)	129
ADALIMUMAB (2017)	139
ETANERCEPT (2017)	160
INFLIXIMAB (2017).....	188
SECUKINUMAB (2017)	202
USTEKINUMAB (2017)	214
COMBINATIETHERAPIE (2017).....	224
SERUMSPIEGEL- EN ANTISTOFBEPALING (2017)	232
BIOSIMILARS (2017)	238
ARTRITIS PSORIATICA (2017).....	241
TUBERCULOSESCREENING (2019).....	250
VACCINATIES (2017)	251
ZWANGERSCHAP (2017)	253
PSORIASIS BIJ KINDEREN (2017).....	261
TOPICALE CORTICOSTEROÏDEN	262
VITAMINE D3 EN -ANALOGEN.....	263
COMBINATIEPREPARAAT CALCIPOTRIOL EN BËTAMETHASONDIPROPIONAAT.....	264
CALCINEURINEREMMERS	265
DITRANOL.....	266
OVERIGE TOPICALE BEHANDELINGEN	267
LICHTTHERAPIE	267
ANTIBIOTICA	269
ACITRETINE	270
CICLOSPORINE	271
METHOTREXAAT	272
FUMARATEN	274
BIOLOGICS	275

ETANERCEPT	276
ADALIMUMAB	277
USTEKINUMAB.....	278
PSORIASIS INVERSA EN PSORIASIS IN HET GELAAT (2011)	284
KWALITEIT VAN LEVEN EN BEHANDELTEVREDENHEID BIJ PSORIASIS (2017)	302
KWALITEIT VAN LEVEN.....	302
LICHAMELIJK FUNCTIONEREN	304
EMOTIONEEL FUNCTIONEREN	305
SOCIAAL FUNCTIONEREN.....	306
KWALITEIT VAN LEVEN BIJ SPECIFIEKE THERAPIEËN.....	307
BEHANDELTEVREDENHEID	309
BIJLAGE 1A: SUMMARY OF FINDINGS TABELLEN (2017).....	316
ADALIMUMAB	316
APREMILAST.....	335
ETANERCEPT	338
FUMARATEN	361
INFLIXIMAB	367
METHOTREXAAT	373
SECUKINUMAB.....	383
USTEKINUMAB.....	393
COMBINATIETHERAPIE.....	402
BIJLAGE 1B: EVIDENCE TABELLEN 2011	427
LICHTTHERAPIE	427
SYSTEMISCHE THERAPIEËN	438
BIJLAGE 2: BELANGENVERKLARING WERKGROEPLEDEN (2017)	446
BIJLAGE 3A: ZOEKSTRATEGIE (2016).....	448
ZOEKSTRATEGIE HOOFDSTUK 'SYSTEMISCHE THERAPIEËN'	448
ZOEKSTRATEGIE HOOFDSTUK 'PSORIASIS BIJ KINDEREN'	455
ZOEKSTRATEGIE HOOFDSTUK 'KWALITEIT VAN LEVEN EN BEHANDELTEVREDENHEID BIJ PSORIASIS'	460
BIJLAGE 3B: UVB-THUISBELICHTING: ZOEKSTRATEGIE + AANVULLENDE TEKSTEN (2011) .	463
BIJLAGE 4: DATA-EXTRACTIEFORMULIER (2016).....	466
BIJLAGE 5: ALTERNATIEF UV-SCHEMA ONAFHANKELIJK VAN HUIDTYPE / MED (2011)	469
BIJLAGE 6: PROTOCOL DITRANOL	470

Inleiding (2017)

G.E. van der Kraaij, Ph.I. Spuls

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)
- Behandelinggebonden factoren (effectiviteit, korte en lange termijn, reversibele en irreversibele bijwerkingen, contra-indicaties, beschikbaarheid, remissieduur, voorafgaande behandelingen en farmaco-economische factoren)
- Patiëntgebonden factoren (comorbiditeit, leeftijd, geslacht, fysieke en mentale gezondheid, voorkeur van de patiënt).

Dermatologen hebben een breed arsenaal aan behandelingsmogelijkheden:

- Lokale behandelingen
- Lichttherapieën
- Diverse systemische therapieën waaronder;
- Biologics.

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

Aanleiding

De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) streeft een modulaire herziening van richtlijnen na. Door een modulaire inrichting van de richtlijnen beoogt de NVDV de richtlijnen zo goed mogelijk te onderhouden.

In 2015-2017 heeft een gedeeltelijke herziening van de richtlijn Psoriasis plaatsgevonden. Deze herziening werd noodzakelijk geacht vanwege het feit dat de laatste versie van de richtlijn uit 2011 stamt en er nieuwe ontwikkelingen waren wat betreft de monitoring en doseringen van bestaande behandelingen (update van de hoofdstukken 'Methotrexaat', 'Fumaarzuur', 'Etanercept', 'Adalimumab', 'Ustekinumab', 'Infliximab', 'Serumspiegel- en antistofbepaling bij biologics') en de komst van nieuwe systemische behandelmogelijkheden (hoofdstuk 'Secukinumab' en 'Apremilast'). [Richtlijn Psoriasis 2011, Zweegers 2014]

Daarnaast is gekozen om het hoofdstuk 'Psoriasis bij kinderen' in zijn geheel te herzien, evenals het hoofdstuk 'Kwaliteit van leven en behandeltevredenheid bij psoriasis'. In samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) is een hoofdstuk 'Artritis psoriatica' aan de richtlijn toegevoegd. Tevens zijn er hoofdstukken over biosimilars, combinatiebehandeling met biologics, en zwangerschap opgenomen.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering voor de tweede lijn. De richtlijn berust deels op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming. De richtlijn geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van patiënten met psoriasis en schenkt aandacht aan de psychosociale zorg en patiëntenvoorlichting.

Doelgroep

De richtlijn is bestemd voor leden van de medische en paramedische beroepsgroep, waartoe behoren: dermatologen, huisartsen (deze richtlijn dient zich voor verdere verdieping voor de huisarts en sluit aan bij de NHG-standaard, die voornamelijk topicale middelen bespreekt) huidtherapeuten en huidverpleegkundigen. Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn beschikbaar.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordiging van dermatologen, een reumatoloog, verpleegkundige en patiënten. De huisartsen waren niet betrokken bij de gezamenlijke ontwikkeling en aanvraag van deze richtlijn. De NHG heeft wel geparticipeerd in de commentaarfase van de richtlijn. Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en met vertegenwoordiging van academische en niet-academische werkplekken. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Belangenverstremgeling

Alle werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld, waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie aangeven gedurende het richtlijntraject. Een overzicht van deze belangenverklaringen is opgenomen in bijlage 2.

Werkwijze en wetenschappelijke onderbouwing

Hoewel de grote lijnen hetzelfde zijn wijkt de werkwijze en opbouw van de update van 2017 enigszins af van de werkwijze van de richtlijn 2011. Hieronder zullen de werkwijze van de richtlijn 2011 en de werkwijze van de geüpdatete hoofdstukken in 2017 apart van elkaar worden toegelicht:

Werkwijze en wetenschappelijke onderbouwing richtlijn 2011

Afbakening onderwerp

De werkgroep Psoriasis heeft in 2011 de volgende vraag- en doelstellingen geformuleerd:

- Analyse van de effecten van de behandelingen bij inductie van remissie (de richtlijn doet voornamelijk bijna geen uitspraken over onderhoudsbehandelingen) op basis van het beste bewijs dat voorhanden is
 - Het percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ($\geq 90\%$), het percentage met partiële remissie ($\geq 75\%$)
 - De remissieduur
 - 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 en adviezen bij 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 heeft de voorkeur op basis van effectiviteit, veiligheid en belasting voor de patiënt bij vergelijkbare patiënten met het ernstige chronische type plaque psoriasis ook rekening houdend met de voorkeur van de patiënt en de kosten van de behandelingen?

Werkwijze en wetenschappelijke onderbouwing update 2017

Deze update van 2017 is gebaseerd op de update van de European Dermatology Forum (EDF) guideline Psoriasis 2015 en de Nederlandse richtlijn psoriasis 2011. Minimale noodzakelijke wijzigingen zijn ook gedaan in sommige oude hoofdstukken uit 2011 ('Ditranol', 'Ciclosporine', 'Retinoiden' [titel gewijzigd naar 'Acitretine'] en 'Corticosteroïden') dit om de richtlijn zoveel mogelijk te stroomlijnen en te uniformeren. Dit is met een sterretje

verduidelijkt voor transparantie en ten behoeve van aandachtspunt voor de volgende herziening van de richtlijn.

De werkgroep startte in 2015 en werkte gedurende 2 jaar aan deze modulaire herziening van de richtlijn uit 2011. In de voorbereidingsfase werd een 'stakeholdersbijeenkomst' georganiseerd, waarbij vertegenwoordigers van de Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen en Zorgverzekeraars Nederland (ZN) werden uitgenodigd. (ZN heeft echter geen gebruikgemaakt van de uitnodiging). Tijdens deze bijeenkomst werden de door de werkgroep opgestelde vraag- en doelstellingen besproken en nader geëxpliciteerd. Tevens werden de uitkomstparameters die van belang werden geacht voor de keuzematrix zoveel mogelijk op een rijtje gezet en geprioriteerd. Naast inductie van remissie (16 weken) werden ook de data voor de lange termijn (24 weken) samengevat.

De geplande herziening van het hoofdstuk 'TBC-screening' werd uitgesteld. De reden was dat in dezelfde periode gewerkt wordt aan een multidisciplinair consensusdocument omtrent TBC-screening bij biologics. Naast de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en Gemeentelijke Gezondheidsdienst (GGD) en NVR, zal ook de NVDV hieraan bijdragen en een vertegenwoordiger afvaardigen.

Zoekstrategie

De zoekstrategie van de EDF guideline werd herhaald vanaf de laatste search update van de EDF- guideline: oktober 2014. Voor de literatuur werd systematisch gezocht in MEDLINE, Embase en Cochrane library. De search werd uitgevoerd door de arts-onderzoeker van de NVDV, met ondersteuning van een literatuurspecialist. De searches zijn verricht op 16 juli 2015 en 22 juli 2015.

Voor de hoofdstukken die niet in de EDF voorkomen ('Secukinumab', 'Apremilast', 'Combinatietherapie', 'Psoriasis bij kinderen', 'Kwaliteit van leven en behandeltevredenheid bij psoriasis') werden aparte searches verricht. De volledige zoekstrategieën, data en resultaten zijn in te zien in bijlage 3A.

Inclusiecriteria

Voor de samenvatting van de literatuur, met uitzondering van het hoofdstuk 'Psoriasis bij kinderen', 'Artritis psoriatica' en 'Kwaliteit van leven en behandeltevredenheid bij psoriasis' werden de volgende inclusiecriteria gehanteerd:

- De studies waren in opzet RCTs (inclusief placebogecontroleerde en head-to-head trials)
- Klinische diagnose van psoriasis vulgaris.
- Minimaal tien patiënten per studiearm
- Minimale studieduur van acht weken.

Criteria voor de studiepopulatie: minstens 80% van patiënten voldeed aan onderstaande criteria:

- Psoriasis vulgaris / chronische plaque type psoriasis
- Volwassen patiënten (≥18 jaar).

Voor de overige overwegingen en de keuzematrix komen alle soorten artikelen en studietypen in aanmerking. Ook artikelen over de behandeling met biologics bij patiënten met psoriasis arthropathica en andere huidafwijkingen kunnen worden meegenomen. Zo ook artikelen over specifieke bijwerkingen van biologics.

Alle artikelen werden geselecteerd op basis van titel en abstract door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar (GvdK en SK). Bij discrepantie werd een derde persoon gevraagd (PS). De beoordeling en uiteindelijke selectie o.b.v. de in- of exclusie werd gedaan door de auteurs van de hoofdstukken op de volledige teksten van de eerder geselecteerde artikelen.

Opbouw van de hoofdstukken

Inleiding

In de inleiding van elk hoofdstuk wordt aangegeven op welke uitgangsvragen het hoofdstuk antwoorden geeft en wordt een korte beschrijving van een therapie gegeven. Daarnaast bevat de inleiding paragrafen met instructies voor gebruik (zoals laboratoriumcontroles), bijwerkingen en veiligheid en bijzondere aspecten van de behandeling (zoals hoe te handelen bij een geplande chirurgische ingreep of zwangerschapswens) worden toegelicht.

Kwaliteit van bewijs

De beoordeling van de kwaliteit van bewijs is in de modulaire herziening van de richtlijn voor het grootste deel tot stand gekomen met de GRADE-methode. Het hoofdstuk 'Psoriasis bij kinderen' en 'Kwaliteit van leven bij psoriasis' is nog met de EBRO-methode gewerkt.

Bij de GRADE-methode wordt wetenschappelijk bewijs beoordeeld aan de hand van uitkomstmaten. GRADE veronderstelt dat de werkgroep in het beginstadium van de richtlijnontwikkeling uitkomstmaten vaststelt. Een volledig uitleg over de GRADE-methode valt buiten het bestek van deze richtlijn, zie hiervoor het 'GRADE handbook'. [Schünemann 2013]. www.gradeworkinggroup.com

Bij de EBRO-methode ligt de belangrijkheid van de uitkomstmaten niet van tevoren vast en is er geen vastgelegde procedure voor upgraden en downgraden van bewijs, zoals die bij GRADE geldt.

Om uniformiteit met de recent verschenen EDF guideline Psoriasis 2015 te waarborgen, en de uitkomsten met elkaar te kunnen vergelijken, heeft de werkgroep ervoor gekozen de in de EDF guideline gehanteerde uitkomstmaten ook te gebruiken in de Nederlandse richtlijn. Zie Tabel 1.

Tabel 1. Uitkomstmaten van de richtlijn psoriasis 2017

Uitkomstmaat	Belangrijkheid
Effectiviteit	
<i>Inductietherapie (16 weken)</i>	
PASI 75-respons	Cruciaal
PASI 90-respons	Belangrijk
Afname in gemiddelde PASI/ laatste PASI-score	Belangrijk
Clearance (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear')	Belangrijk
PGA 0 / 1 (bijv. 'clear' / 'almost clear')	Cruciaal
<i>Langetermijntherapie (24 weken)</i>	
PASI 75-respons	Cruciaal
PASI 90-respons	Belangrijk
Afname in mean PASI	Belangrijk
Clearance (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear')	Belangrijk
PGA 0 / 1 (bijv. 'clear' / 'almost clear')	Cruciaal
Veiligheid	
Proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking	Cruciaal
Proportie patiënten met ten minste één bijwerking	Belangrijk
Proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking (zoals vermeld in de studie)	Cruciaal
Patiënt gerapporteerde uitkomsten	
DLQI-score ≤ 5	Belangrijk

Afname in gemiddelde DLQI-score	Belangrijk
Overig	
Time till onset of action: tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt	Belangrijk
Time till onset of action: tijd tot een 25% afname van de gemiddelde baseline PASI-score is bereikt.	Belangrijk
Tijd tot terugval (remissieduur) (na staken van de behandeling)	Belangrijk
Percentage patiënten met terugval op enig tijdstip X in de behandeling.	Belangrijk

Om zoveel mogelijk overeenstemming met de EDF te verkrijgen werden de nieuwe artikelen op dezelfde manier beoordeeld en werd de data-analyse op dezelfde manier verricht als in de EDF guideline psoriasis 2015. Enige variatie in het beoordelen kan voorkomen.

Voor een gedetailleerde beschrijving hiervan wordt verwezen naar de Methods bijlage van de EDF. [Nast 2015] Samengevat was de werkwijze als volgt:
De geselecteerde artikelen uit de aanvullende search zijn beoordeeld op kwaliteit door de werkgroepleden en de arts-onderzoeker van de NVDV. Hiervoor is gebruikgemaakt van de Cochrane risk of bias tool. [Higgins 2011]

In een data-extractieformulier (bijlage 4) werden de uitkomsten van de studies genoteerd. Aan de hand van deze gegevens werden met GRADEpro GTD een Summary of Findings (SoF)-tabellen gemaakt. Indien mogelijk werden resultaten van verschillende studies gepoold, hiervoor werd gebruikgemaakt van Review Manager 5.3.

Voor de indeling van methodologische kwaliteit van studies volgens EBRO en GRADE zie tabel 2 en 5. Beschrijving en beschouwing van de gepubliceerde artikelen zijn, indien van toepassing, te vinden per hoofdstuk onder het kopje 'Samenvatting van de literatuur'. Meer gedetailleerde informatie is beschreven in SoF-tabellen, zie bijlage 1A.

Het hoofdstuk 'Artritis psoriatica' is in samenwerking met de NVR tot stand gebracht. Het is gebaseerd op de recente internationale EULAR en GRAPPA-richtlijnen [Coates 2016, Gossec 2016] van de reumatologie in combinatie met het hoofdstuk 'Artritis psoriatica' van de EDF- guideline psoriasis. Omdat deze drie richtlijnen recent zijn herzien (2015 en 2016) werd hiervoor geen nieuwe search verricht. Dit hoofdstuk is bedoeld om dermatologen te attenderen op het belang van screening naar artritis psoriatica bij psoriasis. In dit hoofdstuk worden handvatten gegeven voor anamnese en lichamelijk onderzoek door dermatologen zodat zij in staat zijn artritis psoriatica vroegtijdig te signaleren. Daarnaast is beschreven wanneer verwijzing naar een reumatoloog geïndiceerd is.

Conclusies

Het wetenschappelijk materiaal is per uitkomstmaat weergegeven in conclusies. Tevens is hierbij vermeld op basis van welke artikelen de conclusie tot stand gekomen is. Voor het niveau van conclusies volgens EBRO en GRADE zie Tabel 3 en 6. De conclusies zijn apart weergegeven voor inductie- en onderhoudsbehandeling.

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten van belang, zoals toxiciteit van behandelingen, teratogeniteit, risico op maligniteit, drug survival, patiëntenvoorkeuren, etc., de zogenaamde overige overwegingen. De gebruikte literatuur hiervoor is niet gelimiteerd (evt. ook meegenomen zijn recente net gepubliceerde of gepresenteerde data) en verwerkt naar inzicht van de auteurs. In de overige overwegingen worden de conclusies op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties. Verschillende aspecten uit deze overige overwegingen zijn ook terug te vinden in de keuzematrix.

Aanbevelingen

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overige overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn. Voor de gebruikte niveaus van aanbevelingen volgens EBRO en GRADE zie Tabel 4 en 7.

Uitwerking volgens de EBRO-methode

Tabel 2. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies volgens EBRO

Kwaliteit	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade/ bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 3. Niveau van conclusies volgens EBRO

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Eén onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Tabel 4. Niveau van aanbeveling volgens EBRO

Aanbeveling	Balans
Sterk positief	De interventie doet duidelijk meer goed dan kwaad: Doe...
Zwak positief	Het is onzeker of alle patiënten gebaat zijn bij de interventie: doe bij voorkeur...
Zwak negatief	Het is onzeker of alle patiënten gebaat zijn bij de interventie: doe bij voorkeur niet...

Sterk negatief	De interventie doet meer kwaad dan goed: doe niet...
----------------	--

Uitwerking volgens de GRADE-methode

Tabel 5. Indeling van methodologische kwaliteit van studies volgens GRADE

GRADE-systeem	
Type bewijs	Gerandomiseerd onderzoek = hoog Observationele studie = laag Elk ander bewijs = zeer laag
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verlagen*:	<ul style="list-style-type: none"> - Ernstige of zeer ernstige beperkingen in de kwaliteit van de studie - Indirectheid van het bewijs - Belangrijke inconsistentie tussen studies - Imprecisie - Grote kans op 'publicatiebias'
Factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verhogen**:	<ul style="list-style-type: none"> - Sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van > 2 ($< 0,5$) gebaseerd op consistent bewijs uit twee of meer observationele studies, zonder plausibele 'confounders' (+1) - Zeer sterk bewijs voor een associatie—significant relatief risico van > 5 ($< 0,2$) gebaseerd op direct bewijs zonder belangrijke bedreigingen voor de validiteit (+2) - Bewijs voor een dosis respons gradiënt (+1) - Alle plausibele 'confounders' zouden het effect hebben vermindert (+1)

*Elk criterium kan de kwaliteit verminderen met één stap of bij zeer ernstige beperkingen met twee stappen.

** Verhogen kan alleen indien er geen beperkingen zijn t.a.v. de studiekwaliteit, imprecisie, inconsistentie, indirectheid en publicatiebias.

Tabel 6. Niveau van conclusies volgens GRADE

- Hoog = nader onderzoek zal zeer onwaarschijnlijk het vertrouwen in de inschatting van een effect veranderen
- Middelmatig = nader onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de inschatting van een effect en kan de inschatting van een effect veranderen
- Laag = nader onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op het vertrouwen in de inschatting van een effect en zal waarschijnlijk de inschatting van een effect veranderen
- Zeer laag = elke inschatting van een effect is zeer onzeker

Tabel 7. Niveau van aanbevelingen volgens GRADE

- Sterk voor/ tegen = als clinici, gebaseerd op het beschikbare bewijs, zeer zeker zijn dat de voordelen de nadelen of risico's overtreffen, of andersom, dan zal er een sterke aanbeveling worden gedaan
- Zwak voor/ tegen = als clinici, gebaseerd op het beschikbare bewijs, denken dat de voordelen en de nadelen of risico's in balans zijn of als er een bepaalde onzekerheid bestaat over de grootte van de voordelen en risico's, moeten ze een zwakke aanbeveling maken
- De werkgroep heeft ervoor gekozen de volgende formuleringen te hanteren.
 - Sterk voor: Behandeling X wordt aanbevolen
 - Zwak voor: Behandeling X kan overwogen worden
 - Sterk tegen: Behandeling X wordt ontraden
 - Zwak tegen: Behandeling X wordt niet aangeraden

Keuzematrix

In de keuzematrix zijn de -naar mening van de werkgroep- belangrijkste aspecten van de behandeling van psoriasis samengevat in één tabel. De keuzematrix heeft als doel de dermatoloog te ondersteunen bij het maken van een patiëntspecifieke keuze voor behandeling van psoriasis. De Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen heeft gelegenheid gekregen om informatie aan te leveren voor deze keuzematrix. De werkgroep heeft de informatie naar eigen inzicht verwerkt en aangevuld waar nodig.

Indicatiestelling

De indicatiestelling volgens de huidige samenvatting van de productkenmerken (Summary of Product Characteristics: SmPC) tekst wordt in alle hoofdstukken benoemd. De aspecten waarmee rekening gehouden moet worden bij het maken van een keuze voor behandeling worden uitgebreid beschreven in het hoofdstuk 'Keuze van behandeling bij patiënten met psoriasis'. Aspecten uit de keuzematrix worden hierbij betrokken.

Het advies van de werkgroep ten aanzien van de behandeling met biologics is als volgt:

De werkgroep is van mening dat biologics verantwoord ingezet moeten worden, mede gezien de hoge kosten. De huidige labels van de middelen adalimumab, secukinumab en ixekizumab zijn minder stringent voor volwassen patiënten dan van de andere biologics en apremilast (zie hoofdstuk 'Psoriasis bij kinderen' voor het advies bij kinderen). De werkgroep raadt desondanks aan om patiënten met matig tot ernstige psoriasis in aanmerking te laten komen voor behandeling met biologics en/ of apremilast bij falen van, intolerantie of contra-indicatie voor lichttherapie en één of meerdere conventionele systemische middel(en). Bij hoge ziekteactiviteit, contra-indicaties en/ of prognostische ongunstige kenmerken kan van dit advies afgeweken worden.

Behandeldoelen

Voor alle systemische behandelingen adviseert de werkgroep behandeldoelen te hanteren zoals deze zijn beschreven naar aanleiding van een Europese consensusmeeting door Mrowietz et al. [Mrowietz 2011] Door deze behandeldoelen in acht te nemen wordt verondersteld dat patiënten een optimale behandeling krijgen, en bij onvoldoende effectiviteit of afgenomen effectiviteit van de behandeling tijdig overstappen op een andere therapie. De behandeldoelen bevatten uitkomsten wat betreft effectiviteit (PASI-score) en kwaliteit van leven (DLQI-score).

Behandeldoelen volgens Mrowietz 2011:

≥ PASI 75 verbetering na inductietherapie: behandeling continueren

< PASI 50 verbetering na inductietherapie: behandeling wijzigen

≥ PASI 50 en < PASI 75 verbetering na inductietherapie: behandeling continueren bij DLQI ≤ 5, en behandeling wijzigen bij DLQI > 5

Organisatie van zorg

Deze richtlijn richt zich op de verwezen patiënt en follow-up dient dan ook door de dermatoloog plaats te vinden. Verwijs terug naar eerste lijn wanneer een tweede lijnsbehandeling geen meerwaarde heeft boven behandeling door de huisarts met een advies t.a.v. therapie en indicaties voor terugverwijzing of overleg.

Externe commentaarfase

De conceptrichtlijn is ter commentaar voorgelegd aan alle leden van de NVDV. Daarnaast hebben ook andere wetenschappelijke verenigingen (Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Nederlands Huisartsen Genootschap) de richtlijn ter beoordeling ontvangen, evenals Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN), Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen, Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en patiëntenverenigingen (Huidpatiënten Nederland, Psoriasis vereniging Nederland, Psorinovo) Al het commentaar is door de werkgroep beoordeeld en zo nodig verwerkt.

Implementatie

Bij het opstellen van deze richtlijn is veel aandacht besteed aan de implementatie en de praktische uitvoerbaarheid, effectiviteit, nut en noodzaak. De richtlijn wordt via internet verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Een samenvatting van de richtlijn zal worden gepubliceerd het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* (NTvDV). Daarnaast is de richtlijn gepresenteerd op de nascholingsdagen van de NVDV in 2017. Tevens zal een patiëntenversie worden gemaakt. De voorlichtingsfolder

van de NVDV zal worden afgestemd op de richtlijn. Op basis van de richtlijn wordt ook gewerkt aan een consultkaart en keuzehulp waar patiënten bij betrokken zijn

Verspreiding

De richtlijn is digitaal beschikbaar voor iedereen via de website van de NVDV (www.nvdv.nl) en zal worden aangeboden aan de richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Tevens zal de richtlijn onder de aandacht worden gebracht van de wetenschappelijke verenigingen.

Juridische betekenis van de richtlijn

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van gemiddelde patiënten, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer er bewust van een belangrijke aanbeveling in de richtlijn wordt afgeweken, wordt dit met argumenten omkleed gedocumenteerd en er wordt aangegeven dat dit met de patiënt zo is besproken.

Actualisering

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Omdat deze richtlijn modulair is opgebouwd, kan herziening op onderdelen eenvoudig plaatsvinden. Een evaluatie of de richtlijn herzien moet worden, zal jaarlijks vanuit de NVDV gebeuren. De huidige werkgroep van deze herziening zal na autorisatie van deze versie eindigen.

Autorisatie

Deze richtlijn is geautoriseerd door:

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland
- Huidpatiënten Nederland
- Psoriasisvereniging Nederland
- Vereniging Psorinovo

Referenties

- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(5):1060-71.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.
- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011 (Last accessed: 12 January 2015; www.cochrane-handbook.org).
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303(1):1-10.
- Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Methods Report: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-update 2015-EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(12):e1-22.
- Richtlijn Psoriasis. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. 2011.
- Zweegers J, de Jong EM, Nijsten TE, et al. 2011. Summary of the Dutch S3-guidelines on the treatment of psoriasis. *Dutch Society of Dermatology and Venereology. Dermatol Online J* 2014;20(3).
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, and Oxman A. 2013. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group,

2013. Available from www.guidelinedevelopment.org/handbook.

Pathofysiologie en therapeutische aangrijpingspunten (2011)

L.A. Torcque, E.P. Prens

Psoriasis is een chronische inflammatoire huidziekte met een prevalentie van circa 2 tot 3% in de westerse bevolking. [Gelfand 2005, Nestle 2009]. De meest voorkomende klinische vorm is chronische plaque type psoriasis (90%). Nagelafwijkingen komen bij circa 50-80% van de psoriasispatiënten voor en circa 20-30% lijdt tevens aan psoriasis arthritis. Patiënten met psoriasis hebben een sterk afgenomen kwaliteit van leven, die overeenkomt met de kwaliteit van leven die voorkomt bij patiënten met diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, borstkanker en depressie. [Rapp 1999] Psoriasis is een ziekte die verder reikt dan alleen de huid, omdat het belangrijke systemische verschijnselen, zoals het metabool syndroom, gemeen heeft met andere chronische inflammatoire ziekten zoals de ziekte van Crohn, reumatoïde arthritis en diabetes mellitus. [Love 2010]

De typische kenmerken van psoriasis op microscopisch niveau zijn onder andere parakeratose, acanthose van de epidermis met verlengde retelijsten en een ontstekingsinfiltraat met T-cellen, dendritische cellen (DC's) en neutrofielen, soms in pustels. [Nestle 2009] Migratie van T-cellen tot in de epidermis is typerend voor psoriasis. Hoewel de precieze oorzaak van psoriasis nog onbekend is, is in de afgelopen jaren aanzienlijk meer inzicht verkregen in de mechanismen die belangrijk zijn in de pathofysiologie van psoriasis. Het betreft vooral de verschillende genetische, omgevings- en immunologische factoren die betrokken zijn bij het ontstaan van de ziekte. [Elder 2009] Toch blijven veel vragen onbeantwoord zoals: Is het een epitheel- of immunologische stoornis? Is het een auto-immuunziekte? Wat is de bijdrage van lokale cutane versus systemische factoren? Wat is de rol van genetische versus milieu-invloeden?

Genetische factoren

Genetisch onderzoek, bijvoorbeeld door genome-wide association scans (GWAS), heeft ten minste elf loci op verschillende chromosomen geïdentificeerd die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op psoriasis. [Elder 2009] Het belangrijkste genlocus is HLA-Cw6. Dit gen ligt in de PSOR-1-regio op chromosoom 6 en komt voor bij circa 35-50% van de patiënten met type I-psoriasis. Overige genen met een duidelijk relevante immunologische functie zijn: IL-23A, IL-23R, IL-4 / IL-13, TNFAIP3 en TNIP1. TNFAIP3 en TNIP1 zijn eiwitten die een regulerende rol spelen in de NF- κ B-pathway en zo de balans tussen een gelimiteerde immuunrespons en een overdreven, ongeremde respons beïnvloeden. IL-12 en IL-23 zijn cytokinen die verhoogd voorkomen in psoriasis plaques en daarom belangrijk zijn in de pathogenese van psoriasis. Patiënten met psoriasis hebben polymorfisme in de genen die coderen voor de p40-subunit van IL-12 / IL-23 en die van de IL-23-receptor. Deleties in de 'late cornified envelope'-genen LCE3B en LCE3C en een verhoogd aantal genkopieën voor humaan bèta-defensine, zijn ook geassocieerd met een verhoogde kans op psoriasis. [De Cid 2009, Elder 2009, Nestle 2009]

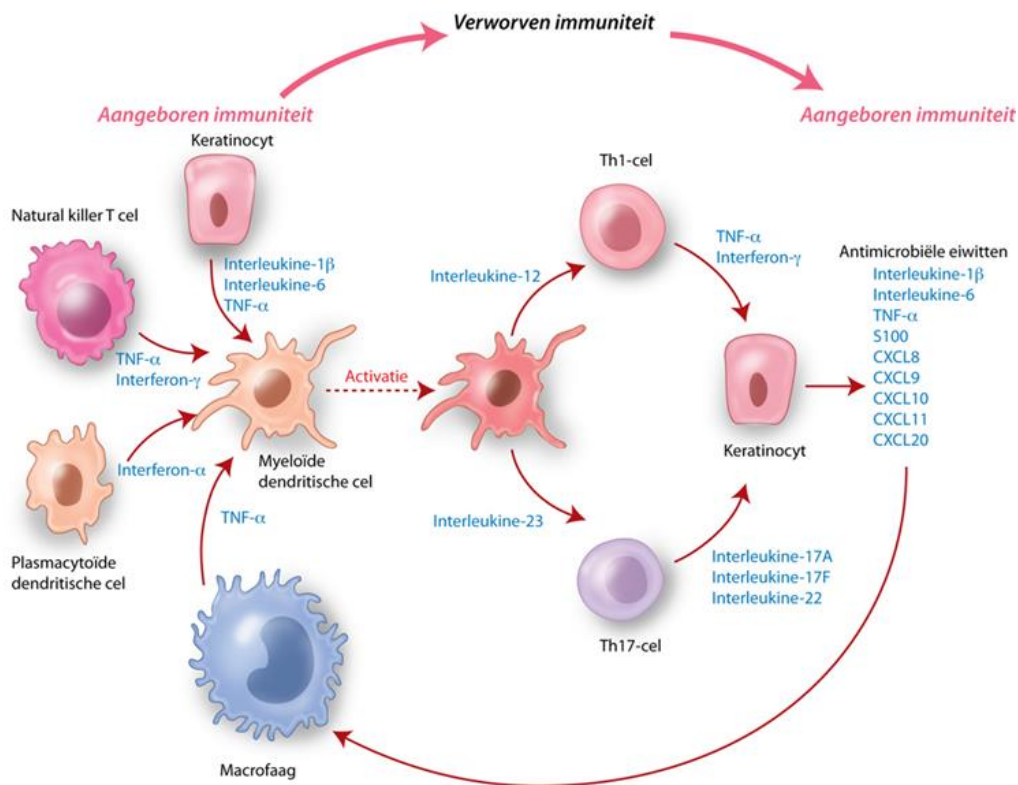
Immunologische mechanismen

Een sterk toegenomen aantal geactiveerde T-cellen, dendritische cellen en een verhoogde productie van cytokinen in psoriasislaesies wijzen op een abnormale lokale immuunreactie. CD4⁺-T- en CD8⁺-T-cellen worden zowel in de epidermis als de dermis gezien, waarbij het aantal T-cellen in de epidermis positief correleert met de dikte van de psoriasis plaque. [Elder 2009, Nestle 2009] Cytokinen die overgeproduceerd worden in psoriasislaesies zijn TNF-alfa, type I- en type II-interferonen, IL-12, IL-22, IL-23, en IL-17A. [Di Cesare 2009, Nestle 2009]. Deze pro-inflammatoire cytokinen leiden tot een abnormale activatie en proliferatie van keratinocyten, die op hun beurt ook vele cytokinen gaan produceren, met uiteindelijk als gevolg een vicieuze cirkel van ontsteking in de huid.

De grote vraag is waar de T-cellen in een psoriasislaesie op afkomen. T-cellen van psoriasispatiënten raken sterk geactiveerd door autologe epidermale cellen van een

psoriasislaesie. [Prens 1991] Geactiveerde langerhanscellen spelen daarbij een belangrijke rol. Tot nu toe is er echter nooit een 'psoriasis antigeen' aangetoond. Een optie is een T-celgemedieerde 'molecular mimicry'-reactie tegen het M-proteïne van streptokokken. [Griffiths 2007]

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



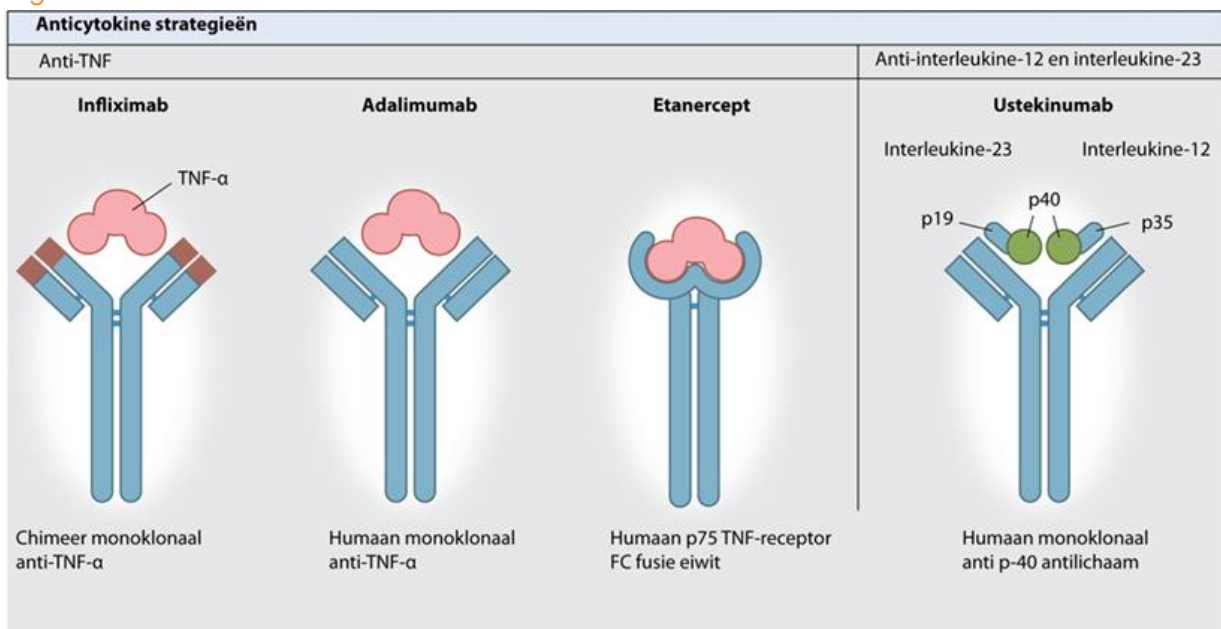
Figuur 1. Selectieve behandeling met biologics gericht op cellen en cytokinen van het immuunsysteem.

Het gegroeide inzicht in de pathogenese van psoriasis heeft een aantal nieuwe potentiële aangrijpingspunten voor therapie opgeleverd. Tegen die specifieke onderdelen van het immuunsysteem kan men, gebruikmakend van recombinant-DNA-technieken, biologics maken. Deze zijn, gezien de hoge kosten, geïndiceerd voor matige tot ernstige vormen van psoriasis die onvoldoende gereageerd hebben op gangbare systemische medicatie, in ieder geval op UV-therapie, MTX of ciclosporine. Enkele voorbeelden zijn de biologics tegen TNF-alfa (infiximab, adalimumab), de soluble TNF-alfa-receptor (etanercept) en ustekinumab, een monoclonaal antilichaam gericht tegen het IL-12 / IL-23 p40-eiwit. Met deze biologics wordt direct en specifiek ingegrepen in het immuunsysteem, waardoor de activatie van dendritische cellen en macrofagen en de proliferatie van Th1- en Th17-cellen wordt afgeremd.

Hoewel de lange termijn effecten van het gebruik van biologics nog niet geheel duidelijk zijn, worden voorsnog zeer bevredigende klinische resultaten geboekt.*

*Passage verwijderd in herziening 2017.

Figuur 2.



Referenties

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

Lokale therapie (2011)

P.C.M. van de Kerkhof, R.J. Borgonjen

Uitgangsvragen lokale therapie

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

Inleiding

Bij de beantwoording van de uitgangsvragen is gebruikgemaakt van de Duitse 'Evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris' uit 2007. [Nast 2007] In deze richtlijn is de literatuur tot en met 2005 bestudeerd en ook de systematische review 'Topical treatments for chronic plaque psoriasis' van The Cochrane Collaboration uit 2006 verwerkt. Op basis van de zoekactie in de Duitse richtlijn is er gezocht naar aanvullende evidence vanaf 2005 tot juni 2010. Daarnaast is gekeken naar de geïncludeerde artikelen in de update van de Cochrane Review. [Mason 2009] Alleen onderzoeken die voldeden aan de criteria beschreven in de algemene inleiding (tabel 5) werden geïncludeerd en samengevat in een evidencetabel.

Calcineurineremmers (2011)

Inleiding

Lokale calcineurineremmers zijn in Nederland goedgekeurd voor de behandeling van constitutioneel eczeem ([tweedelijnsmiddel, NHG-standaard ontraadt het gebruik van deze middelen in de eerste lijn](#))*. Lokale calcineurineremmers worden ook toegepast bij psoriasis in flexuren en gelaat, terwijl de toepassing op andere lokalisaties niet geïndiceerd is.

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

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

* Deze passage is toegevoegd in 2017.

Werkingsmechanisme

De calcineurineremmers tacrolimus en pimecrolimus hebben een vergelijkbare werking. Het belangrijkste farmacologische effect is de remming van het enzym calcineurinefosfatase dat in het cytoplasma van elke cel zit. In T-cellen onderdrukt de remming van calcineurinefosfatase de translocatie van NFAT (nucleaire factor van geactiveerde T-cellen). Deze transcriptiefactor is hoofdzakelijk verantwoordelijk voor de verhoogde productie van

interleukine 2, de belangrijkste autocriene groeifactor voor T-cellen. Samen met interleukine 2 is ook de productie van andere ontstekingsbevorderende cytokinen zoals tumornecrosefactor α en interferon γ verlaagd. [Grassberger 1999, O'Keefe 1992] Ciclosporine werkt op dezelfde manier. De remming van de calcineurine-enzymactiviteit wordt gemedieerd door de binding van tacrolimus en pimecrolimus aan hetzelfde eiwit macrophilin-12 (FK-binding protein-12, FKBP-12). [Liu 1991] Calcineurineremmers hebben niet alleen effect op T-cellen, maar ze gaan ook de activatie van mestcellen tegen. [Sperr 1996] Bovendien interfereert tacrolimus met antigeenpresentatie, pimecrolimus lijkt hierop echter geen duidelijk effect te hebben. [Kalthoof 2003, Schuller 2004]

Dosering en doseringsregime

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

Effectiviteit

Twee studies voldoen aan de inclusiecriteria. [Carroll 2005, Ortonne 2006] Ortonne et al. vergeleken bij 124 patiënten met milde tot matige plaque psoriasis 0,3% tacrolimusgel tweemaal daags, 0,5% tacrolimuscrème tweemaal daags en 0,005% calcipotriolzalf tweemaal daags en vonden na twaalf weken behandeling geen statistisch significant verschil. [Ortonne 2006] In alle drie de onderzoeksgroepen was er een duidelijke klinische verbetering ten opzichte van de baseline. In de tacrolimusbehandelde arm (gel en crème) werden na twaalf weken behandeling significant meer bijwerkingen in de vorm van milde huidverbrandingen waargenomen dan in de calcipotriolbehandelde arm. Carroll et al. vonden in dertig patiënten dat 6% salicylzuurgel tweemaal daags en daarna 0,1% tacrolimuszalf significant beter was dan salicylzuurgel alleen; de klinische relevantie van het gevonden effect is twijfelachtig. [Carroll 2005] In het algemeen werd tacrolimuszalf goed verdragen. Geconcludeerd kan worden dat bij chronische plaque psoriasis concentratieverhoging van calcineurineremmers en toevoegen van penetratiebevorderaars in de praktijk niet hebben geleid tot een therapie met voldoende werkzaamheid.

Bijwerkingen/veiligheid

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

Aangezien calcineurineremmers het lokale immuunsysteem verstoren door de T-celactiviteit te remmen, komen bacteriële infecties (folliculitis) en virusinfecties (door humaan papillomavirus geïnduceerde ziektes en herpes simplex) meer voor. Aangetoond is dat calcineurineremmers de DNA-repair en apoptose in humane keratinocyten doen afnemen na UVB-bestraling. [Yarosh 2005] Dat calcineurineremmers in de praktijk carcinogeen zijn, is niet bewezen. Vanwege een 'FDA warning' is men terughoudend met toepassing van topische calcineurineremmers in combinatie met UVB of PUVA. [Thaci 2010].

Zwangerschap/teratogeniciteit/borstvoeding

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

Bijwerkingen vermijden/behandelen

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

Conclusie

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

Overwegingen

Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor calcineurineremmers of een van de bestanddelen
- Aangeboren of verworven immuundeficiënties
- Maligne of premaligne laesies
- Zwangerschap en borstvoeding.

Relatieve contra-indicaties

- Huidinfecties (zoals herpes simplex, folliculitis)
- Blootstelling aan UV-licht
- Leverafwijkingen
- Leeftijd < 2 jaar
- Levend verzwakte vaccins.

Interacties van geneesmiddelen

Er zijn geen interacties bekend.

Gebruiksaanwijzing

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

Voor behandeling
- Geen
Tijdens de behandeling en na behandeling
- Geen

Dagelijks gebruik (arts/patiënt)

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

Kosten

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

(Prijzen zijn onderhevig aan veranderingen, voor de meest actuele kosten zie de website www.medicijnkosten.nl)*

* Deze passages zijn verwijderd/ toegevoegd in 2017.

Aanbevelingen

Tacrolimus en pimecrolimus een- tot tweemaal per dag aangebracht, kan gepast zijn voor behandeling van chronische plaque type psoriasis op speciale locaties, zoals het gezicht, de lichaamsplooiën en de regio anogenitalis (zie hiervoor de betreffende hoofdstukken), als additivum (bij intervaltherapie) of ter vervanging van corticosteroiden. Gebruik op andere locaties van het lichaam wordt niet aanbevolen.

Let op ongewenste bijwerkingen zoals branderigheid en huidirritaties.

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

Ditranol (2011)

Inleiding

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

Werkingsmechanisme

Ditranol onderdrukt de celproliferatie in vitro en in vivo. Het remt neutrofielen en monocytën, blokkeert de migratie van neutrofielen en verlaagt de proliferatie van lymfocyten. [Anderson 1987, Mrowietz 1992, Schroder 1985] en heeft een sterk antiproliferatief effect op keratinocyten. [Fischer 1975] Het antiproliferatieve effect op keratinocyten komt tot stand door downregulatie van de EGF-receptor ('epidermal growth factor'), blokkering van de EGF-receptor, verlaagde secretie van TGF-alfa door keratinocyten en remming van de noodzakelijke signaaloverbrengende cascade door PTK (proteïne tyrosinekinase). De inflammatoire cytokinen IL-6 en IL-8 van monocytën [Schroder 1985] worden ook geblokkeerd, wellicht via directe DNA-remming.

Significante concentraties van ditranol kunnen na lokale toepassing niet in het bloed worden gedetecteerd. Het is een lipofiele substantie die zich snel aan de cellen bindt. Het actieve bestanddeel wordt snel omgezet in de auto-oxidatieproducten danthron en dianthron en deze worden uitgescheiden via de nieren. Het primaire werkingsmechanisme voor ditranol komt voort uit de oxidatie van anthralin in vrije radicalen, de snelle binding met cellen en de resulterende remming van DNA-synthese, cellulaire enzymen en mitochondriën [Fischer 1975, Lebwohl 1999].

Dosering en doseringsregime

Ambulante behandeling (thuis of in dagbehandelcentra) wordt uitgevoerd als minuut- of korte contacttherapie; opgenomen patiënten, patiënten in dagbehandeling en poliklinische

patiënten die ervaring hebben met ditranol, kunnen behandeld worden op de klassieke wijze met 24-uursapplicaties. De voorgeschiedenis van huidgevoeligheid en eventuele eerdere ervaring met ditranol zijn van belang bij het vaststellen van de eerste dosering.

*Korte contacttherapie (bij voorkeur tijdens opname of in dagbehandeling)**

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

*'Klassieke' ditranoltherapie (bij voorkeur tijdens opname of in dagbehandeling)**

Ook hierbij wordt aanvankelijk de zwakste concentratie (0,1%) toegepast; eenmaal per dag wordt een dunne laag op de plekken aangebracht. Deze zalf mag niet worden afgespoeld! Normaal gesproken wordt de concentratie, afhankelijk van de huidirritatie, elke drie dagen verdubbeld met een concentratie van 1-3% als doel. Indien nodig moet de dosering bij ernstige huidirritatie worden verlaagd. De behandeling duurt 4-6 weken; na 2-3 weken wordt reeds een waarneembare verbetering verwacht. Er is geen reboundfenomeen beschreven als gevolg van voortijdige beëindiging van de therapie. De werkgroep geeft de aanbeveling om het protocol te volgen van de afdeling Dermatologie van het Radboudumc dat in bijlage 6* is opgenomen.

* Deze passages zijn toegevoegd in herziening 2017.

Effectiviteit

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

In studies naar korte contacttherapie toonden Monastirli et al. (A2) een verlaging aan van de gemiddelde baseline PASI-waarde van 8,01 (\pm 1,44) tot 1,21 (\pm 1) na 6 weken bij 23 patiënten. [Monastirli 2002] In een parallelgroep werd het additieve effect van calcipotriol bestudeerd, dat in deze studie kon worden aangetoond. Bij korte contacttherapie met ditranol werd ook goede werkzaamheid aangetoond in onderzoek door Agrup et al; na 5 weken bereikten 27 van de 36 patiënten volledige of vrijwel volledige remissie van de laesies (ditranolstick versus ditranolpasta). [Agrup 1985] In deze studie was de klinische effectiviteit vergelijkbaar, terwijl het gebruikersgemak beter was met de stick. Prins et al. zagen bij 8 van de 8 na gemiddeld 12,3 weken of 6 van de 8 na 13,1 weken vrijwel complete of complete respons (tweemaal per dag versus driemaal per week) en de Mare et al. (na 6 weken waren laesies bij 14 van de 20 patiënten volledig of vrijwel volledig verdwenen). [de Mare 1988, Prins 2000]

In een 'open randomised study' werden 250 patiënten met matige tot ernstige psoriasis geïnccludeerd voor een vergelijkend onderzoek tussen klassieke 24-uursapplicatie van ditranol en korte contacttherapie op de dagbehandeling volgens een zorginstructieconcept versus UVB-fototherapie. [Swinkels 2004]

In dit onderzoek werd vastgesteld dat klassieke 24-uursapplicaties in de kliniek resulteerde in 83,2% verbetering van de PASI. Korte contact ditranolbehandeling op de unit voor dagbehandeling en UVB-fototherapie resulteerden in een gemiddelde verbetering van de PASI met respectievelijk 71,5 en 69,7%. Het percentage patiënten dat PASI 75 bereikte met korte contacttherapie met ditranol in dagbehandeling en met UVB was respectievelijk 66% en 61,5%. Met ditranolbehandeling op de opnameafdeling bereikte 81,7% van de patiënten de PASI 75.

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

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

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

Van de Kerkhof et al. vergeleken bij 106 patiënten calcipotriolzalf tweemaal daags met ditranolcrème (kortdurend contact) eenmaal daags gedurende een periode van 12 weken in een dagbehandelingssetting. [van de Kerkhof 2006] Bij dit onderzoek bleek de hypothese, dat calcipotriolzalf ten minste even effectief is als ditranol, niet bevestigd te kunnen worden. De Korte et al. analyseerden in de studie van van de Kerkhof et al. de kwaliteit van leven met behulp van de Skindex-29 en de SF-36; er bleken geen verschillen te zijn tussen de studiegroepen met betrekking tot de kwaliteit van leven na behandeling met calcipotriol en ditranol. [van de Kerkhof 2006, de Korte 2008] In een dagbehandelingssetting wordt een hogere effectiviteit met ditranol bereikt, maar met als keerzijde de moeilijke uitvoerbaarheid met verkleuringen en huidirritaties.

Met verschillende toedieningswijzen voor ditranol als monotherapie werd in alle studies bij 30% tot 75% van de patiënten een volledig of vrijwel volledig verdwijnen van de huidlaesies aangetoond. [Agarwal 2002, Agrup 1985, de Mare 1988, Prins 2000] De verschillen in therapeutisch succes kunnen gedeeltelijk worden toegeschreven aan de variërende opzet van de studies met, in sommige gevallen, een zeer laag aantal patiënten, de verschillende definities van therapeutisch succes en verder het toepassen van ditranol bij opgenomen patiënten, in dagbehandeling of thuisbehandeling.

Bijwerkingen/veiligheid

De meest voorkomende bijwerkingen zijn erytheem en branderigheid op zowel de psoriatische plaques als de omringende huid. Een lichte vorm van branderigheid wordt nagestreefd omdat dit aangeeft dat een werkzame concentratie is bereikt bij de patiënt. De gegevens van de studies waarin klassieke en korte contacttherapieën worden vergeleken, spreken elkaar tegen. In sommige studies werd minder irritatie waargenomen bij de micelformulering [Mork 1992], terwijl in andere studies [Thune 1992] geen verschil werd aangetoond tussen lesionale en perilesionale branderigheid en irritatie bij therapie met een korte of lange contactperiode. De Mare et al. (B) identificeerden huidirritatie bij slechts 10% van de patiënten, terwijl Berth-Jones et al. met behulp van een vragenlijst vaststelden dat 80% van de patiënten hun huidirritatie classificeerden als zeer onaangenaam bij lange contacttherapie. [Berth-Jones 1992, de Mare 1988] Verkleuring van de huid in behandelde gebieden en de omringende huid is waargenomen en kan 4-6 weken duren; ook haar, nagels

en kleding kunnen verkleuren. Hypopigmentatie van verdwenen psoriasis plaques is gebruikelijk en verdwijnt na 4-6 weken. Blaren en necroses worden soms waargenomen, veelal door toepassing van te hoge concentraties. [Haustein 1986, Mustakallio 1979, Schiavi 1996] De ontwikkeling van allergische contactdermatitis door ditranol is zeer zeldzaam (16 gevallen wereldwijd tussen 1982 en 1994). [Burden 1994]

Zwangerschap/teratogeniciteit/borstvoeding

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

Patiënten met nier- en leverfalen

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

Bijwerkingen vermijden/behandelen

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

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

Conclusie

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

Overwegingen

Absolute contra-indicaties

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

Relatieve contra-indicaties

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

Interacties van geneesmiddelen

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

Gebruiksaanwijzing

Voor behandeling
- Geen
Tijdens de behandeling
- Beperking van huidirritatie door dosering aan te passen
Na behandeling
- Geen

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

Dagelijks gebruik (arts/patiënt)

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

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

Kosten

De dagelijkse geneesmiddelenkosten bij behandeling met ditranol (minuentherapie) zijn € 1,83 tot € 3,92. Daarnaast zijn er kosten voor ziekenhuisopname, of poliklinische (dag)behandeling. (Prijzen zijn onderhevig aan veranderingen, voor de meest actuele kosten zie de website www.medicijnkosten.nl)*

* Deze passages zijn toegevoegd in 2017.

Aanbevelingen

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

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

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

De therapie moet maximaal 4-8 weken worden toegepast. Onderhouds- of langetermijntherapie met ditranol is niet praktisch en biedt geen voordelen. Voor de behandeling van ernstige vormen van chronische plaque type psoriasis wordt een combinatiebehandeling van ditranol met fotherapie of andere lokale preparaten (vitamine D3-analogen en corticosteroiden) aanbevolen vanwege de hogere effectiviteit.

Corticosteroiden (2011)

Inleiding

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

Werkingsmechanisme

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

Dosering en doseringsregime

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

Effectiviteit

In totaal voldoen 28 studies aan de inclusiecriteria; hiervan waren 11 studies op mate van bewijs A2 [Camarasa 2003, Chuang 1991, Douglas 2002, Gottlieb 2003, Katz 1998, Koo 1998, Kaufmann 2002, Lowe 2005, Pacifico 2006, Papp 2003, Tabolli 2009], 15 op B [Bagatell 1988, Decroix 2004, Housman 2003, Jarratt 2006, Lebwohl 2002, Lee 2009,

Medansky 1997, Menter 2009, Peharda 2000, Schupack 1993, Stein 2001, Svensson 1992, Swinkels 2002, Tiplica 2009, Weston 1988] en 2 op C [Fabry 1983, Mazzotta 2007]. Daarnaast werd het systematische literatuuronderzoek van Mason et al. voor de evaluatie van lokale therapie met corticosteroiden in aanmerking genomen. [Mason 2009] Op basis van een aantal studies, waarvan één op mate van bewijs A1, elf op A2, acht op B en één op C, wordt in het systematische review de werkzaamheid van corticosteroiden bevestigd.

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

Monotherapie met lokale, sterk werkende corticosteroiden

Bètamethasondipropionaat

Er zijn tien studies beschikbaar voor de evaluatie van bètamethasondipropionaat als monotherapie.

Het maximale therapeutisch succes wordt na 2-3 weken behaald wanneer een zalf met 0,05 mg / g bètamethasondipropionaat tweemaal daags wordt toegepast; na 1 week wordt er al een significante verbetering bereikt. [Chuang 1991, Fabry 1983, Papp 2003]

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

Het systematische literatuuronderzoek van Mason et al. (A1) bevatte zes studies voor behandeling met bètamethasondipropionaat in vergelijking met een placebo. [Mason 2009] De gemiddelde waarde van 1,01 ('standard weighted mean difference') is significant voor de werkzaamheid van het onderzochte middel (verum) in vergelijking met een placebo (95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,75 tot 1,26). Het bevestigt de werkzaamheid van lokale therapie met bètamethasondipropionaat.

De werkzaamheid van een eenmaal versus tweemaal daagse toediening werd in geen van de opgenomen studies direct met elkaar vergeleken behalve in de systematische review van Mason et al. [Mason 2009] In het daarin opgenomen onderzoek van Kaufmann et al. (A2) werd bij eenmaal daagse behandeling na vier weken een duidelijke verbetering of volledige genezing van de huidlaesies gezien bij 37% van de patiënten; dit percentage valt binnen het bereik (lopend van 25 tot 78%) voor therapeutisch succes bij de studies waarin het middel tweemaal daags werd toegepast. [Kaufmann 2002] Tweemaal daags appliceren van bètamethasondipropionaat heeft dus geen meerwaarde ten opzichte van eenmaal daags appliceren.

Mometasonfuroaat

Voor de evaluatie van mometasonfuroaat voldeden vijf studies aan de inclusiecriteria. In een gerandomiseerde multicenter trial (360 patiënten) vergeleken Tiplica en Salavastru (B) mometasonfuroaat 0,1% met mometasonfuroaat 0,1% in combinatie met 5% salicylzuur gedurende 5 dagen gevolgd door 0,1% mometasonfuroaat. [Tiplica 2009] In beide studiegroepen werd een duidelijke verbetering van de laesies waargenomen. Er werd echter geen significant verschil in effectiviteit gezien tussen de sequentieel behandelde groep en de monotherapiegroep. In de studie van Peharda et al. werd bij dagelijkse toepassing 75% verbetering van de laesies waargenomen bij 64% van de patiënten (n = 28); in de studie van Katz et al. (A2) was er bij een tweemaal daagse toepassing na drie weken een duidelijke verbetering of volledige genezing van de laesies te zien bij 77% van de patiënten (n = 127). [Katz 1998, Peharda 2000] In de studie van Koo et al. (A2, n = 193) werd bij tweemaal daagse toepassing een lagere mate van therapeutisch succes bereikt: na drie weken was de huid bij 36% van de patiënten met minstens 75% verbeterd. [Koo 1998] Het systematische onderzoek van Mason et al. bevatte één studie over de behandeling met mometasonfuroaat versus placebo. [Mason 2009] De gemiddelde waarde van 0,80 ('standard weighted mean

difference') is significant wat betreft de werkzaamheid van het onderzochte middel versus placebo (95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,38 tot 1,21) en bewijst daarmee de werkzaamheid van lokale therapie met mometasonfuroaat. Op basis van de studies kan niet worden geconcludeerd dat tweemaal daagse toepassing effectiever is dan eenmaal daagse toepassing. Studies naar de werkzaamheid van mometason in vergelijking met andere lokale preparaten zijn niet beschikbaar of voldeden niet aan de inclusiecriteria.

Bètamethasonvaleraat

Voor de evaluatie van bètamethasonvaleraat (BMV) voldeden twee studies aan de inclusiecriteria. Pacifico et al. vergeleken in een gerandomiseerde geblindeerde studie met 42 patiënten behandeling met eenmaal daags BMV 0,12% crème met eenmaal daags BMV 0,1% pleister. [Pacifico 2006] Beide behandelingen werden goed verdragen, lieten een duidelijke verbetering van de laesies zien en veroorzaakten geen serieuze lokale of systemische bijwerkingen. Na 30 dagen bleek een duidelijk significant verschil in effectiviteit ten gunste van de met BMV 0,1% pleister behandelde groep. Tabolli et al. onderzochten in een gerandomiseerde studie met 43 patiënten de behandeling met eenmaal daags BMV 0,05% voor vijf dagen versus behandeling met eosine 2% eenmaal daags. [Tabolli 2009] Vijf dagen na de behandeling werd in beide studiegroepen een significante verbetering gezien. Er bleek echter geen verschil in effectiviteit tussen eenmaal daags BMV 0,05% en eenmaal daags eosine 2%.

Monotherapie met lokale, zeer sterk werkende corticosteroiden

Clobetasol-17-propionaat

Negen studies voor de evaluatie van clobetasol-17-propionaat voldoen aan de inclusiecriteria.

Bij tweemaal daags gebruik van 0,05% clobetasol-17-propionaat wordt na 2-3 weken maximaal therapeutisch succes behaald; na 1 week wordt een duidelijke verbetering aangetoond. [Lowe 2005, Pacifico 2006]

Aangezien schuim, lotion en crème geëvalueerd zijn, moet er onderscheid worden gemaakt tussen de verschillende vehicula in verschillende studies. Lowe et al. (A2) onderzochten in een gerandomiseerde studie met 192 patiënten, clobetasol-17-propionaat tweemaal daags behandeling in twee verschillende toepassingen, lotion en crème. [Lowe 2005] Na vier weken behandeling bleken beide toepassingen een vergelijkbare respons te geven. Clobetasol-17-propionaat 0,05% crème, fluocinonide 0,1% crème en halobetasolcrème 0,05% vijfmaal eenmaal daags toegepast gedurende twaalf dagen bleken even effectief in de kleine studie (vijf patiënten) van Lee et al. [Lee 2009] Bij een toepassing tweemaal daags van clobetasol-17-propionaat als schuim werd in de studie van Lebwohl et al. (B) na twee weken bij 27% van de patiënten (n = 60) duidelijke verbetering of volledige genezing van de laesies aangetoond. [Lebwohl 2002] In een open-labelstudie van Mazotta et al. (C) werd de toepassing van clobetasol-17-propionaat schuim (0,05% tweemaal daags) onderzocht bij twaalf patiënten met plaque psoriasis en twaalf patiënten met psoriasis van de hoofdhuid. [Mazotta 2007] Na vier weken behandeling werd in beide groepen een klinische verbetering gezien. Gottlieb et al. (A2, n = 139) verkregen betere remissieresultaten bij tweemaal daagse toepassing van het schuim: bij 68% van de patiënten werd volledige genezing van de laesies of minimale restafwijkingen waargenomen. [Gottlieb 2003]

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

gedurende 4 weken bij 78% van de 120 patiënten in een genezing van de huidlaesies vergeleken met slechts 3% wanneer placebo werd gebruikt. [Jarratt 2006]

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

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

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

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

Effectiviteit van sterk versus zeer sterk werkende corticosteroiden

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

Effectiviteit van lokale corticosteroiden versus vitamine D3-analogen

Zie werkzaamheid calcipotriol.

Bijwerkingen/veiligheid

Bij het risico op bijwerkingen met frequentiegegevens moet onderscheid worden gemaakt met betrekking tot de locatie van de toepassing, de sterkte van het actieve ingrediënt, het vehiculum en de duur van de toepassing. Vooral het gezicht, de genitaliën, de hals en de lichaamsplekken zijn gevoelig; hier komt huidatrofie het meeste voor. In de lichaamsplekken is er ook een risico op secundaire infecties en in het gezicht kunnen rosacea, periorale

dermatitis en steroïdacne geïnduceerd worden. De rest van de huid is slechts matig gevoelig voor deze bijwerkingen. Langetermijngebruik van sterk werkende corticosteroïden kan atrofie veroorzaken. Op de hoofdhuid, handpalmen en voetzolen kunnen sterk werkende corticosteroïden maanden- of jarenlang worden toegepast zonder atrofie te veroorzaken. Hoe hoger de klasse, des te groter het risico op bijwerkingen. Zeer sterk werkend: clobetasol-17-propionaat; sterk werkend: bètamethason-17-valeraat, mometasonfuroaat; matig werkend: triamcinolonacetonide, hydrocortisonbuyraat; zwak werkend: hydrocortison, hydrocortisonacetaat.

Geselecteerde belangrijke bijwerkingen

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

Branderigheid, jeuk, erytheem, blaarvorming, folliculitis, secundaire infectie, hypertrichose, periorale dermatitis, hypopigmentatie, striae, huidatrofie en verstoring van het genezingsproces.

Systemische resorptie en adrenale suppressie zijn mogelijk bij toepassing gedurende langere perioden en op grotere huidgebieden.

Zwangerschap/teratogeniciteit/borstvoeding

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

Bijwerkingen vermijden/behandelen

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

Conclusies

Niveau 1	<p>Na toepassing van sterk werkende corticosteroïden (betamethasondipropionaat tweemaal daags) wordt bij 46-56% van de patiënten een duidelijke verbetering of volledige genezing van de huidlaesies waargenomen.</p> <p><i>A1 Mason 2009</i> <i>A2 Douglas 2002, Kaufmann 2002, Papp 2003</i> <i>B Bagatell 1988, Weston 1988</i></p>
Niveau 1	<p>Therapie met zeer sterk werkende corticosteroïden (clobetasol-17-propionaat tweemaal daags) levert vergelijkbare resultaten op bij 68-89% van de patiënten.</p> <p><i>A2 Gottlieb 2003, Lowe 2005</i> <i>B Decroix 2004, Lebwohl 2002, Lee 2009, Weston 1988</i> <i>C Mazzotta 2007</i></p>

Niveau 2	<p>Vanwege het beperkte aantal beschikbare studies en de wisselende uitkomsten kan er geen uitsluitel worden gegeven over de vraag of clobetasol-17-propionaat effectiever is dan crème, lotion, spray of schuim.</p> <p><i>A2 Lowe 2005</i> <i>B Lebwohl 2002; Lee 2009</i> <i>C Mazzotta 2007</i></p>
Niveau 2	<p>Vanwege het beperkte aantal beschikbare studies kan er geen uitsluitel worden gegeven over de vraag of eenmaal daagse toepassing van corticosteroiden dezelfde effectiviteit heeft als toepassing tweemaal daags.</p> <p><i>A2 Kaufmann 2002</i></p>

Overwegingen

Absolute contra-indicaties

- Geen.

Relatieve contra-indicaties

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

Interacties van geneesmiddelen

- Geen.

Gebruiksaanwijzing

Voor behandeling
- Geen
Tijdens de behandeling
- Beperking van nevenwerkingen door dosering aan te passen
Na behandeling
- Geen

Overmatig gebruik/maatregelen bij overmatig gebruik

Bij patiënten die langdurig sterk werkende corticosteroiden hebben gebruikt, kan men op basis van klinische verschijnselen zo nodig de internist respectievelijk de kinderarts consulteren met betrekking tot screening op systemische bijwerkingen. De kans op systemische effecten is het grootst bij: gebruik bij kinderen, gebruik onder occlusie, gebruik op grote huidoppervlakken of huidplooien en gelijktijdig gebruik van penetratiebevordende geneesmiddelen (zoals salicylzuur, ureum, propyleenglycol). Er zijn vijf soorten systemische bijwerkingen: (a) Cushing-achtige verschijnselen bij grote opname van het corticosteroid, (b) het syndroom van Addison bij het staken van de behandeling waarbij corticosteroiden overmatig werden gebruikt, (c) osteoporose, (d) groeiremming en (e) glaucoom en cataract. Onder bepaalde omstandigheden kan het gebruik van lokale dermatocorticosteroiden leiden tot aseptische botnecrose. [Fabry 1983, Fisher 1975] Bij volwassenen zijn systemische bijwerkingen zeldzaam, zeker indien men zich houdt aan de maximale hoeveelheden. Bij kinderen ontstaan systemische bijwerkingen eerder.*

* Deze passages zijn toegevoegd in 2017.

Dagelijks gebruik (arts/patiënt)

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

Kosten

De dagelijkse geneesmiddelenkosten voor behandeling met lokale corticosteroiden (berekening waarin de tien meest voorgeschreven preparaten zijn meegewogen) zijn € 2,44. De maandelijkse geneesmiddelenkosten zijn betrekkelijk laag. Uitgaande van 100 g per week zijn de maandelijkse therapiekosten voor bijvoorbeeld mometasonfuroaat € 57,24. (Prijzen zijn onderhevig aan veranderingen, voor de meest actuele kosten zie de website www.medicijnkosten.nl)

Speciale aspecten

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

Aanbevelingen

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

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

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

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

Koolteer (2011)

Inleiding

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

Werkingsmechanisme

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

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

Dosering en doseringsregime

Chronische plaque type psoriasis wordt behandeld met teerzalven in variërende doseringen. Na toepassing van koolteer wordt de behandelde huid lichtgevoelig. De Goeckerman-

methode bestaat uit een toepassing van teerhoudende preparaten van 1-2 uur gevolgd door UVB-bestraling, hetzij direct opeenvolgend, hetzij na verwijdering van het teerpreparaat. De optimale UVB-dosering is zodanig dat er net geen erytheem ontstaat. Het erytheem kan dienen om verhoging van de UVB-dosering te controleren. Onderhouds- of langetermijnbehandeling wordt voor dit regime niet aanbevolen. Een middel dat vaak in de dagbehandelingsetting wordt gebruikt in combinatie met lichttherapie is pix lithantracis, dit middel werkt sterker dan LCD.

Effectiviteit

In totaal voldeden vier studies aan de inclusiecriteria; hiervan werden er drie geclassificeerd op mate van bewijs B [Bagel 2009, Thawornchaisit 2007] en één op C [Frost 1979] Mason et al. namen in hun studie één onderzoek op met koolteer (5% in emolliens) als lokale therapie bij chronische plaque type psoriasis en de gemiddelde waarde (standard weighted mean difference [SWMD]) van de werkzaamheid van teer versus placebo van -0,48 bewees dat de therapie met koolteer beter werkte dan een placebo, waarbij echter een 95%-betrouwbaarheidsinterval van -1,14 tot 0,19 niet statistisch significant is. [Kanzler 1993, Mason 2009] In een directe vergelijking van de werkzaamheid van koolteer met calcipotriol werd aangetoond dat, met een betrouwbaarheidsinterval van -1,36 tot -0,46 met een gemiddelde waarde (SWMD) van -0,91, calcipotriol statistisch significant effectiever is ten opzichte van koolteer. De combinatie van daaropvolgende UVB-blootstelling (Goeckerman-methode) voor inductietherapie is op verschillende manieren beoordeeld. In de studie van Belsito en Kechijian werd de toepassing van 5% koolteerzalf tweemaal daags vergeleken met de zalfbasis in een links-rechtsvergelijking met daaropvolgend UVB-bestraling, met identieke resultaten in de plaques aan beide kanten: 2 van de 17 patiënten hadden remissie van 90% na 17 van de 54 dagen. [Belsito 1982] 7 van de 17 toonden een remissie van 75% na 14 (maximaal 22) dagen. Frost et al. onderzochten behandelingen in een links-rechtsvergelijking. [Frost 1979] Een groep kreeg verschillende UV-doseringen, bij een tweede groep werd een lage dosering UVB met koolteergel versus koolteergel zonder bestraling onderzocht. In een derde groep werd UVB versus de active-ingredient-free gelbasis zonder bestraling onderzocht. De suberythemateuze dosis UV-licht in combinatie met koolteergel verbeterde de symptomenindex bij de zes patiënten met 81,5% (72,2-91,6%), de maximumdosering met 74,0% (60,6-86,6%). UV op zichzelf verbeterde met 70,6% (53,0-81,6%), UV in combinatie met teergel met 70,1% (56,3-80,6%) bij elk drie patiënten. Koolteergel op zichzelf beperkte de symptomen met 48,5% (43,0-59,1%), UV in combinatie met de gelbasis met 53,8% (43,3-60,0%).

Thawornchaisit et al. (B) vergeleken in een gerandomiseerde, niet geblindeerde studie (58 patiënten) koolteercreme (10% solutio carbonis detergens tweemaal daags) met bètamethasonvaleraatcreme (0,1%, tweemaal daags). [Thawornchaisit 2007] Na zes weken bleek bètamethasoncreme een beduidend beter resultaat te geven dan de koolteercreme. In de gerandomiseerd en geblindeerde studie met twaalf patiënten van Bagel (A2) bleek de toevoeging van koolteer (10% LCD, 2,3% koolteer) aan UVB-therapie te leiden tot een snellere remissie (50% succespercentage vier weken vs. zeven weken voor alleen UVB-therapie). [Bagel 2009]

Bijwerkingen/veiligheid

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

Veiligheid op de lange termijn

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

Zwangerschap/teratogeniciteit/borstvoeding

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

Bijwerkingen vermijden/behandelen

UV-erytheem kan optreden bij blootstelling aan zonlicht en bij UV-behandelingen. Zie het hoofdstuk lichttherapie voor vermijding en behandeling van UV erytheem.

Conclusies

Niveau 3	Koolteer monotherapie (10% LCD) lijkt een klinische verbetering te geven in vergelijking met placebo, maar is minder effectief dan bètamethasonvaleraat. <i>B Thawornchaisit 2007</i>
Niveau 2	Koolteer (5%) wordt in klinische studies gebruikt in combinatie met fotherapie. Bij combinatietherapie met UV-licht werd de PASI-score na 15-20 toepassingen met ongeveer 75% verlaagd bij 45-80% van de deelnemers. Het aanvullende effect van koolteer in een combinatietherapie met UV-licht is onvoldoende bewezen. Toevoeging van koolteer zou mogelijk een wat snellere en langere remissieduur geven. <i>B Bagel 2009, Belsito 1982</i> <i>C Frost 1979</i>

Overwegingen

Absolute contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding
- Xeroderma pigmentosum, dysplastischenaevussyndroom, basaalcelnaevussyndroom.

Relatieve contra-indicaties

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

Interacties van geneesmiddelen

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

Gebruiksaanwijzing

Voor behandeling
<p style="color: orange;">— Bespreking van mogelijk kankerverwekkend effect*</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patiënten moeten geïnformeerd worden over het mogelijke fotosensibiliserende effect van koolteer
Tijdens de behandeling
<ul style="list-style-type: none"> - In principe geen overmatige blootstelling aan UV, tenzij in het kader van combinatietherapie bij dagbehandeling - Geen gelijktijdige toepassing van fotosensibiliserende en fototoxische stoffen
Na behandeling
<ul style="list-style-type: none"> - Afhankelijk van de omvang en duur van de toepassing zijn follow-upinspecties van de huid op de lange termijn gewenst

Dagelijks gebruik (arts/patiënt)

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

Kosten

De dagelijkse geneesmiddelenkosten van koolteerbehandeling zijn € 3,51. De kosten van gefabriceerde koolteerproducten komen overeen met die van de alternatieven voor behandeling. Bij gelijktijdige fotherapie stijgen de behandelkosten evenredig. (Prijzen zijn onderhevig aan veranderingen, voor de meest actuele kosten zie de website www.medicijnkosten.nl)*

*Deze passages zijn verwijderd/ toegevoegd in 2017.

Aanbevelingen

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

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

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

Tazaroteen (2011)

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

Vitamine D3-analogen (2011)

De term vitamine D3-analoog wordt gebruikt voor alle verschillende vormen van vitamine D3 die worden gebruikt voor lokale behandeling van psoriasis.

Inleiding

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

Werkingsmechanisme

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

Dosering en doseringsregime

Calcipotriol monotherapie en calcitriol worden tweemaal daags toegepast op de aangetaste gebieden. Bij langetermijngebruik van calcipotriol mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 15 g en de wekelijkse dosis niet hoger dan 100 g crème of zalf. Voor calcitriol mag 30 g zalf per dag worden gebruikt en is de dagelijkse limiet 35% van de lichaamsoppervlak. Langetermijntherapie met calcipotriol tweemaal daags met inachtneming van het bovenstaande is veilig en werkzaam.

Het combinatiepreparaat van calcipotriol en het sterk werkende corticosteroïd betamethasondipropionaat wordt aangewend als initiële behandeling gedurende vier weken en mag daarna verder worden toegepast, waarbij beperkte informatie bestaat over onafgebroken gebruik gedurende maanden. Het verdient dan ook aanbeveling om de behandeling af en toe te onderbreken. Voor calcitriolzalf geldt dat langetermijnbehandeling effectief en veilig is.

Effectiviteit

In totaal voldeden 24 studies aan de inclusiecriteria; monotherapie met vitamine D3-analogen werd in 11 gevallen geclassificeerd als A2 [Camarasa 2003, Douglas 2002, Guenther 2000, Helfrich 2007, Kaufmann 2002, Koo 2006, Kragballe 2004, Lebwohl 2007, Ortonne 2004, Papp 2003, Peeters 2005], in 6 gevallen als B [Duweb 2005, Guenther 2002, Hutchinson 2000, van de Kerkhof 2002, van de Kerkhof 2006, Zhu 2007] en in 1 geval als C [Syuto 2008]. Met de combinatietherapie werden 12 studies geclassificeerd als A2 (Douglas 2002, Guenther 2002, Kaufmann 2002, Koo 2006, Kragballe 2004, Kragballe 2006, Ortonne 2004, Papp 2003, Peeters 2005, Saraceno 2007, Tabolli 2009, White 2006), 1 als B [Cassano 2006] en 2 als C [Clareus 2009, Lebwohl 1998].

Monotherapie met calcipotriol

Voor de analyse van calcipotriol als monotherapie zijn zeven studies beschikbaar. [Douglas 2002, Guenther 2000, Guenther 2002, Kaufmann, 2002, van de Kerkhof 2002, Kragballe 2004, Papp 2003]. Maximaal therapeutisch succes met de toepassing van calcipotriol 0,05% zalf tweemaal daags werd na 4-8 weken gezien en een duidelijke verbetering werd aangetoond na 1-2 weken. [Guenther 2000, Guenther 2002, Kragballe 2004] De werkzaamheid van calcipotriol werd in alle studies bevestigd; een duidelijke verbetering of volledige genezing van de laesies werd gezien bij 33,4-50,7% van de patiënten na vier weken therapie. [Guenther 2002, Papp 2003] Vergelijkbare resultaten werden verkregen door Kragballe et al. (A2) en Guenther et al. (A2) na acht weken bij 40,7-58% van de patiënten met tweemaal daagse behandeling. [Guenther 2000, Kragballe 2004] Van de Kerkhof et al. (B) vergeleken bij 106 patiënten in dagbehandeling tweemaal daags gebruik van calcipotriol 50 µg / g zalf gedurende 12 weken met eenmaal daags gebruik van

ditranolcrème en vonden geen verschil in respons gemeten met de PASI. [van de Kerkhof 2006] Er was in dit onderzoek evenwel een duidelijk centrumgerelateerd effect waarbij centra met optimale ditranolbehandeling een hoger succespercentage hadden ten opzichte van calcipotriol. In een andere gerandomiseerde gecontroleerde studie (B) waarin 250 patiënten werden onderzocht, bleek er geen verschil in effectiviteit te zijn tussen calcipotriol 3 µg / g tweemaal daags en calcipotriol 50 µg / g zalf tweemaal daags. [Zhu 2007] Het systematische literatuuronderzoek van Mason et al. bevatte tien studies naar de behandeling van calcipotriol in vergelijking met een placebo. [Mason 2009] De gemiddelde waarde van -0,74 (standard weighted mean difference) is significant wat betreft de werkzaamheid van het onderzochte middel versus placebo (95%-betrouwbaarheidsinterval van -0,55 tot -0,93) en bewijst daarmee de werkzaamheid van lokale therapie met calcipotriol. De werkzaamheid van eenmaal versus tweemaal daagse toepassing werd in geen van de opgenomen studies direct vergeleken, behalve in het literatuuronderzoek van Mason et al. [Mason 2009] Met eenmaal daagse toepassing demonstreerden Kaufmann et al. (A2) een duidelijke verbetering of volledige genezing bij 22,3% van de patiënten na vier weken; dit ligt onder het bereik van 33,4-50,7% bij tweemaal daagse toepassing in de andere studies (zie hierboven) (Tabolli). [Kaufmann 2002, Tabolli 2009] Er zijn drie A2-studies [Douglas 2002, Kaufmann 2002, Papp 2003] beschikbaar voor beoordeling van de werkzaamheid van calcipotriol in vergelijking met de lokaal toegepaste, sterk werkende corticosteroiden. Bij behandeling met sterk werkende corticosteroiden, demonstreerden 10% meer patiënten een duidelijke verbetering of totale genezing van de laesies dan bij calcipotriol monotherapie. Het onderzoek van Mason et al. demonstreerde ook een licht voordeel voor corticosteroidtherapie, hoewel niet statistisch significant, van 0,06 met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van -0,12 tot 0,24. [Mason 2009]

Monotherapie met tacalcitol

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

Monotherapie met calcitriol

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

Combinatietherapie

Calcipotriol plus bètamethasondipropionaat (zalf / gel)

Het combinatiepreparaat van calcipotriol met betamethasondipropionaat een- of tweemaal daags werd onderzocht in tien studies met mate van bewijs A2. [Douglas 2002, Guenther 2002, Kaufmann 2002, Kragballe 2004, Kragballe 2006, Ortonne 2004, Papp 2003, Peeters 2005, Saraceno 2007, Tabolli 2009] Bij eenmaal daagse toepassing werd bij 56,3-63,3% van de patiënten een aanzienlijke verbetering bereikt (PGA als uitkomstmaat) bij tweemaal daagse toepassing bij 68-76,1% van de patiënten.

Voor het combinatiepreparaat calcipotriol 50 µg / g en betamethasone 0,5 mg / g als dipropionaat onderzochten Kragballe et al. (A2) bij 634 patiënten verschillende langetermijnbehandelschema's. [Kragballe 2006] In 70-87% van de patiënten was de respons naar tevredenheid voor alle 3 de schema's vergelijkbaar, namelijk eenmaal daagse toediening van het combinatiepreparaat gedurende 52 weken; of om de 4 weken altemeerend combinatiepreparaat en calcipotriol (50 µg / g) gedurende 52 weken; of het combinatiepreparaat gedurende de eerste 4 weken gevolgd door calcipotriol gedurende de daaropvolgende 48 weken. Ook Cassano (B) onderzocht verschillende behandelschema's.

[Cassano 2006] Laesies werden gedurende de eerste vier weken behandeld met een eenmaal daagse toediening van het combinatiepreparaat. De daaropvolgende acht weken werden de laesies behandeld met calcipotriolzalf tweemaal daags, calcipotriolcrème tweemaal daags, of 's ochtends calcipotriolcrème en 's avonds zalf. Er werd geen significant verschil in effectiviteit gevonden.

In een RCT (A2) van 150 patiënten werd aangetoond dat calcipotriol 50 µg / g en bètamethason 0,5 mg / g eenmaal daags gedurende 4 weken klinisch effectiever was dan calcipotriol tweemaal daags en bètamethasondipropionaat eenmaal daags gedurende 4 weken. [Saraceno 2007]

Bij 501 patiënten leek behandeling met het combinatiepreparaat gedurende 8 weken kosteneffectiever te zijn dan behandeling met calcipotriol als monotherapie. [Koo 2006] In 2009 beschreven Clareus et al. een patiëntenserie (C) bij wie 75% van de 1224 patiënten tevreden was over de klinische resultaten van de lokale toepassing van calcipotriol gecombineerd met bètamethasondipropionaat gedurende 6 maanden. [Clareus 2009] Eenmaal daags gebruik demonstreerde een duidelijke verbetering of volledige genezing van de huidlaesies bij 55-63% van de patiënten na 4-8 weken. [Guenther 2002, Kaufmann 2002, Kragballe 2006, Ortonne 2004] Bij tweemaal daags gebruik was er therapeutisch succes bij 68,0-76,1% van de patiënten na vier weken therapie. [Guenther 2002, Pacifico 2006, Papp 2003] In vergelijking met calcipotriol monotherapie (een duidelijke verbetering of genezing van de laesies bij 33-51% van de patiënten) demonstreerde de combinatietherapie van calcipotriol met bètamethason eenmaal daags (therapeutisch succes 55-63% van de patiënten) of tweemaal daags (therapeutisch succes 68-76% van de patiënten) een sterke superioriteit. Deze resultaten werden bevestigd in het onderzoek van Mason et al. [Mason 2009] De combinatie met sterke lokale corticosteroiden, met name bij aanvang van de behandeling, wordt aanbevolen omdat een snellere aanzet van het effect kan worden bereikt en tegelijkertijd eventuele irriterende huidafwijkingen kunnen worden onderdrukt. Langetermijngebruik van de combinatie is effectief en veilig gebleken.

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

Bijwerkingen/veiligheid

Bij 25% van de patiënten op monotherapie calcipotriol werden bijwerkingen waargenomen; hierbij was het belangrijkste probleem een branderig gevoel en veelal roodheid op de plek van de toepassing. Bij 5% van de patiënten moest de behandeling om deze reden worden onderbroken. Irritatie van de huid wordt met name gezien in de lichaamsplooiën en op het gezicht. Daarom wordt op deze lokalisaties de behandeling met een vitamine D3-analoog vaak gecombineerd met een klasse 1-corticosteroid. De bijwerkingen zijn lokaal en tijdelijk en er is slechts kort verlaging van de dosering vereist. Huidirritatie is veel minder gebruikelijk bij de combinatie van calcipotriol en bètamethason dan bij calcipotriol. Bij gebruik volgens de voorschriften hebben geen van de vitamine D3-analogen invloed op het calciummetabolisme. Het gebruik van grotere hoeveelheden van vitamine D-preparaten dan toegestaan volgens de bijsluiter kan leiden tot verhoogde intestinale calciumabsorptie, botresorptie, mogelijk urinezuurstenen en zelfs nierfalen. De mogelijke bijwerkingen van een therapie met lokale corticosteroiden zijn ook van toepassing op de combinatie met bètamethasondipropionaat.

Veiligheid op de lange termijn

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

Zwangerschap/teratogeniciteit/borstvoeding

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

Bijwerkingen vermijden/behandelen

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

Conclusies

Niveau 1	Na lokale behandeling met vitamine D3-analogen van lichte tot matige chronische plaque type psoriasis vertoonde 30-50% van de patiënten een duidelijke verbetering of genezing van de huidlaesies binnen enkele weken. <i>A2 Camarasa 2003, Guenther 2000, Kragballe 2004, Zhu 2007</i>
Niveau 1	De werkzaamheid en tolerantie worden verbeterd wanneer vitamine D3-analogen worden gecombineerd met lokale corticosteroïden tijdens de eerste fase van de therapie. Gebruik van het combinatiepreparaat calcipotriol / bètamethasondipropionaat als zalf of gel heeft de voorkeur, omdat eenmaal daagse applicatie een betere compliance geeft. <i>A2 Douglas 2002, Guenther 2002, Kaufmann 2002, Kragballe 2004, Kragballe 2006, Ortonne 2004, Papp 2003, Peeters 2005, Saraceno 2007, Tabolli 2009</i>

Overwegingen

Absolute contra-indicaties

- Geen.

Relatieve contra-indicaties

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

Interacties met geneesmiddelen

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

Gebruiksaanwijzing

Voor behandeling
- Geen
Tijdens de behandeling

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

Na behandeling

- | |
|--------|
| - Geen |
|--------|

Overdosering/maatregelen bij overdosering

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

Dagelijks gebruik

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

Kosten

De geneesmiddelenkosten voor 120 g calcipotriolcrème zijn € 37,26 en voor 100 g calcitriolzalf € 23,70. De combinatie Dovobet® kost € 68,00 per 100 g. (Prijzen zijn onderhevig aan veranderingen, voor de meest actuele kosten zie de website www.medicijnkosten.nl)*

*Deze passages is toegevoegd in 2017.

Aanbevelingen

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

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

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

Referenties

- Agarwal R, Saraswat A, Kaur I, Katare OP, Kumar B. A novel liposomal formulation of dithranol for psoriasis: preliminary results. J Dermatol 2002;29(8):529-32.
- Agrup G, Agdell J. A comparison between Antraderm stick (0.5% and 1%) and dithranol paste (0.125% and 0.25%) in the treatment of psoriasis. Br J Clin Pract 1985;39(5):185-7.
- Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18(6):742-3.
- Anderson R, Lukey PT, Dippenaar U, Eftychis HA, Findlay GH, Wooten MW, et al. Dithranol mediates pro-oxidative inhibition of polymorphonuclear leukocyte migration and lymphocyte proliferation. Br J Dermatol 1987;117(4):405-18.
- Angelo JS, Kar BR, Thomas J. Comparison of clinical efficacy of topical tazarotene 0.1% cream with topical clobetasol propionate 0.05% cream in chronic plaque psoriasis: a double-blind, randomized, right-left comparison study. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007;73(1):65.

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

- Gerritsen MJ, Boezeman JB, Elbers ME, van de Kerkhof PC. Dithranol embedded in crystalline monoglycerides combined with phototherapy (UVB): a new approach in the treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998;11(3):133-9.
- Gollnick H, Menter A. Combination therapy with tazarotene plus a topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;140(Suppl 54):18-23.
- Goodfield MJ, Hull SM, Cunliffe WJ. The systemic effect of dithranol treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1994;74(4):295-7.
- Gottlieb AB, Ford R, Spellman MC. The Efficacy and Tolerability of Clobetasol Propionate Foam 0.05% in the Treatment of Mild to Moderate Plaque-type Psoriasis of Nonscalp Regions. *J Cutan Med Surg* 2003;7(3):185-92.
- Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hultsch T, Kalthoff F, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999;141(2):264-73.
- Grattan CEH, Hallam F, Whitefield M. A New Aqueous Dithranol Gel for Psoriasis: Comparison with Placebo and Calcipotriol Ointment. *Journal Of Dermatological Treatment* 1997;8(1):11-5.
- Green L und Sadoff W. A clinical evaluation of tazarotene 0.1% gel, with and without a high- or midhigh- potency corticosteroid, in patients with stable plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2002;6(2):95-102.
- Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(5):731-8.
- Griffiths C, Finlay AY, Fleming CJ, Barker JN, Mizzi F, Arsonnaud S. A randomised, investigator-masked clinical evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate 0,05% shampoo and tar blend 1% shampoo in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2006;17:90-5.
- Grupper C. The chemistry, pharmacology and use of tar in treatment of psoriasis. In: Farber EM, Cox AJ, eds. *Psoriasis: Proceeding of International Symposium*. Stanford: Stanford University, 1971:347-56.
- Guenther LC, Poulin YP, Pariser DM. A comparison of tazarotene 0.1% gel once daily plus mometasone furoate 0.1% cream once daily versus calcipotriene 0.005% ointment twice daily in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Ther* 2000;22(10):1225-38.
- Guenther L, van de Kerkhof PC, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002;147(2):316-23.
- Hausteiner UF, Lohrlich I. Irritant potential of dithranol. *Dermatologica* 1986;173(6):288-93.
- Helfrich YR, Kang S, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical becocalcidiol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol* 2007;157:369-74.
- Housman TS, Keil KA, Mellen BG, McCarty MA, Fleischer Jr. AB, Feldman SR. The use of 0.25% zinc pyrithione spray does not enhance the efficacy of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1):79-82.
- Hutchinson PE, Marks R, White J. The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 microg / g ointment in the treatment of plaque psoriasis: a comparison with short-contact dithranol. *Dermatology* 2000;201(2):139-45.
- Jarrat M, Breneman D, Gottlieb AB, Poulin Y, Liu Y, Foley V. Clobetasol propionate shampoo 0,05% : a new option to treat patients with moderate to severe scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004;3(4):367-373.
- Jarratt MT, Clark SD, Savin RC, Swinyer LJ, Safley CF, Brodell RT et al. Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque-type psoriasis. *Cutis* 2006;78(5):348-54.
- Jekler J, Swanbeck G. One-Minute Dithranol Therapy in Psoriasis: A Placebo-Controlled Paired Comparative Study. *Acta Dermato Venereologica* 1992;72(6):449-50.
- Jemec GBE, Ganslandt C, Ortonne JP, Poulin Y, Burden AD, de Unamuno P, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:455-63.

- Kalthoff FS, Chung J, Musser P, Stuetz A. Pimecrolimus does not affect the differentiation, maturation and function of human monocytederived dendritic cells, in contrast to corticosteroids. *Clin Exp Immunol* 2003;133(3):350-9.
- Kanzler MH, Gorsulowsky DC. Efficacy of topical 5% liquor carbonis detergens vs. its emollient base in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1993;129(3):310-4.
- Katz HI, Tanner DJ, Cuffie CA, Brody NI, Garcia CJ, Lowe NJ, et al. A comparison of the efficacy and safety of the combination mometasone furoate 0,1% / salicylic acid 5% ointment with each of its components in psoriasis. *J Derm Treat* 1998;9(3):151-6.
- Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, et al. A new calcipotriol / betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002;205(4):389-93.
- Kerkhof PC van de, Green C, Hamberg KJ, Hutchinson PE, Jensen JK, Kidson P, et al. Safety and efficacy of combined high-dose treatment with calcipotriol ointment and solution in patients with psoriasis. *Dermatology* 2002;204(3):214-21.
- Kerkhof PC van de, van der Valk PG, Swinkels OQ, Kucharekova M, de Rie MA, de Vries HJ, et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis vulgaris in a day-care setting. *Br J Dermatol* 2006;155(4):800-7.
- Kerkhof PCM van de, Hoffmann V, Anstey A, Barnes L, Bolduc C, Reich K, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol*, 2009;160(1):170-6.
- Kerkhof PC van de. [Tar in dermatology]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133(42):2067-70.
- Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, Bressinck R, Cornell RC, DeVillez RL, et al. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther* 1998;20(2):283-91.
- Koo JY, Martin D. Investigator-masked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate cream q.d. vs. mometasone furoate cream b.i.d. in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol* 2001;40(3):210-2.
- Koo J, Blum RR, Lebwohl M. A randomized, multicenter study of calcipotriene ointment and clobetasol propionate foam in the sequential treatment of localized plaque-type psoriasis: short- and long-term outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:637-41.
- Korte J de, van der Valk PG, Sprangers MA, Damstra RJ, Kunkeler AC, Lijnen RL, et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: quality-of-life outcomes of a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis in a day-care setting. *Br J Dermatol* 2008;158:375-81.
- Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de-la BM, Cambazard F, et al. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol / betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet / Dovobet / Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006;213:319-26.
- Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Uurasmaa T, et al. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol / betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004;150(6):1167-73.
- Kragballe K, Hoffmann V, Tan J, et al. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;161(1):159-66.
- Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(3):447-50.
- Lebwohl M. Anthralin. *Dermatol Ther* 1999;11:8-13.
- Lebwohl M. Strategies to optimize efficacy, duration of remission, and safety in the treatment of plaque psoriasis by using tazarotene in combination with a corticosteroid. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(2 Pt 3):43-6.
- Lebwohl M, Sherer D, Washenik K, Krueger GG, Menter A, Koo J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of non-scalp psoriasis. *Int J Dermatol* 2002;41(5):269-74.
- Lebwohl M, Menter A, Weiss J, Clark SD, Flores J, Powers J, et al. Calcitriol 3 microg / g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis: results from 2 placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol* 2007;6:428-35.

- Lee CS, Koo J. The efficacy of three class I topical synthetic corticosteroids, fluocinonide 0.1% cream, clobetasol 0.05% cream and halobetasol 0.05% cream:a Scholtz-Dumas bioassay comparison. *J Drugs Dermatol* 2009;8:751-5.
- Liu J, Farmer Jr. JD, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991;66(4):807-15.
- Lowe N, Feldman SR, Sherer D, Weiss J, Shavin JS, Lin YL, et al. Clobetasol propionate lotion, an efficient and safe alternative to clobetasol propionate emollient cream in subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005;16(3):158-64.
- Luger TA, Cambazard F, Larsen FG, Bourcier M, Gupta G, Clonier F, et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology* 2008;217:321-8.
- Mahrle G, Schulze HJ. The effect of initial external glucocorticoid administration on cignolin treatment of psoriasis. *Z Hautkr* 1990;65(3):282, 285-7.
- Mare S de, Calis N, den Hartog G, van Erp PE, van de Kerkhof PC. The relevance of salicylic acid in the treatment of plaque psoriasis with dithranol creams. *Skin Pharmacol* 1988;1(4):259-64.
- Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.:CD005028.
- Mazzotta A, Esposito M, Carboni I, Schipani C, Chimenti S. Clobetasol propionate foam 0.05% as a novel topical formulation for plaque-type and scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2007;18(2):84-7.
- Medansky RS, Cuffie CA, Tanner DJ. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment twice daily versus fluocinonide 0.05% ointment twice daily in the management of patients with psoriasis. *Clin Ther* 1997;19(4):701-9.
- Menter A, Abramovits W, Colon LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2009;8(1):52-7.
- Monastirli A, Georgiou S, Pasmatzi E, Sakkis T, Badavanis G, Drainas D, et al. Calcipotriol plus short-contact dithranol:a novel topical combination therapy for chronic plaque psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15(4):246-51.
- Mork NJ, Austad J, Brolund L. An open, parallel groups, study of the importance of thoroughness of application in the treatment of psoriasis with a dithranol cream (Micanol). *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992;172:23-4.
- Mrowietz U, Falsafi M, Schroder JM, Christophers E. Inhibition of human monocyte functions by anthralin. *Br J Dermatol* 1992;127(4):382-6.
- Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M, Thurston M, Wagenaar A, Weidinger G, et al. The novel ascomycin derivative SDZASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998;139(6):992-6.
- Mustakallio KK. Irritation and staining by dithranol (anthralin) and related compounds:I. Estimation with chamber testing and contact thermography. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1979;59(85):125-32.
- Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007;299(3):111-38.
- O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, Tocci MJ, O'Neill EA. FK-506- and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature* 1992;357(6380):692-4.
- Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M, Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol / betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris:a randomised, double-blind trial. *Dermatology* 2004;209(4):308-13.
- Ortonne JP, van de Kerkhof PC, Prinz JC, Bieber T, Lahfa M, Rubins A, et al. 0.3% Tacrolimus gel and 0.5% Tacrolimus cream show efficacy in mild to moderate plaque psoriasis:Results of a randomized, open-label, observer-blinded study. *Acta Derm Venereol* 2006;86(1):29-33.
- Ortonne JP, Ganslandt C, Tan J, Nordin P, Kragballe K, Segaeert S. Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with calcipotriol / betamethasone dipropionate scalp formulation:a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(8):919-26.
- Pacifico A, Daidone R, Peris K. A new formulation of an occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% in the treatment of mild to moderate psoriasis. *J Eur Acad Dermatol* 2006;23(8):919-26.

- Papp KA, Guenther L, Boyden B, Larsen FG, Harvima RJ, Guilhou JJ, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(1):48-54.
- Peeters P, Ortonne JP, Sitbon R, Guignard E. Cost-effectiveness of once-daily treatment with calcipotriol / betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol in the treatment of Psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2005;211:139-45.
- Peharda V, Gruber F, Prpic L, Kastelan M, Brajac I. Comparison of mometasone furoate 0.1% ointment and betamethasone dipropionate 0.05% ointment in the treatment of psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol Croatica* 2000;8(4):223-6.
- Poulin YP. Tazarotene 0.1% gel in combination with mometasone furoate cream in plaque psoriasis:a photographic tracking study. *Cutis* 1999;63(1):41-8.
- Prins M, Swinkels OQ, Bouwhuis S, de Gast MJ, Bouwman-Boer Y, van der Valk PG, van de Kerkhof PC. Dithranol in a cream preparation:disperse or dissolve? *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000;13(5):273-9.
- Prins M, Swinkels OQ, van de Kerkhof PC, Van der Valk PG. The impact of the frequency of short contact dithranol treatment. *Eur J Dermatol* 2001;11(3):214-8.
- Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999;141(1):103-7.
- Reygagne P, Mrowietz U, Decroix J, de Waard-van der Spek FB, Acebes LO Figueiredo A, et al. Clobetasol propionate shampoo 0,05% and calcipotriol solution 0,005% :a randomized comparison of efficacy and safety in subjects with scalp psoriasis. *J Dermatol Treat* 2005;16:31-36.
- Roelofzen JH, Aben KK, Oldenhof UT, Coenraads PJ, Alkemade HA, van de Kerkhof PC et al. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J Invest Dermatol* 2010;130(4):953-61.
- Rotstein H und Baker C. The treatment of psoriasis. *Med J Aust* 1990;152(3):153-64.
- Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, Bongiorno MR, Giannetti A, Lisi P, et al. Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol / betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris:a randomized, multicentre, clinical trial. *J Dermatol Treat* 2007;18:361-5.
- Saraswat A, Agarwal R, Katare OP, Kaur I, Kumar B. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of a novel liposomal dithranol formulation in psoriasis. *J Dermatol Treat* 2007;18:40-5.
- Schiavi ME, Belletti B, Seidenari S. Ultrasound description and quantification of irritant reactions induced by dithranol at different concentrations. A comparison with visual assessment and colorimetric measurements. *Contact Dermatitis* 1996;34(4):272-7.
- Schroder JM, Kosfeld U, Christophers E. Multifunctional inhibition by anthralin in nonstimulated and chemotactic factor stimulated human neutrophils. *J Invest Dermatol* 1985;85(1):30-4.
- Schuller E, Oppel T, Bornhovd E, Wetzels S, Wollenberg A. Tacrolimus ointment causes inflammatory dendritic epidermal cell depletion but no Langerhans cell apoptosis in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(1):137-43.
- Shupack JL, Jondreau L, Kenny C, Stiller MJ. Diflorasone diacetate ointment 0.05% versus betamethasone dipropionate ointment 0.05% in moderate-severe plaque-type psoriasis. *Dermatology* 1993;186(2):129-32.
- Silverman A, Menter A, Hairston JL. Tars and anthralins. *Dermatol Clin* 1995;13(4):817-33.
- Sperr WR, Agis H, Czerwenka K, Virgolini I, Bankl HC, Muller MR, et al. Effects of cyclosporin A and FK-506 on stem cell factor-induced histamine secretion and growth of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(2):389-99.
- Stein LF, Sherr A, Solodkina G, Gottlieb AB, Chaudhari U. Betamethasone valerate foam for treatment of nonscalp psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2001;5(4):303-7.
- Svensson AR I, Gisslen H, Nordin P, Gios I. A comparative study of mometasone furoate ointment and betamethasone valerate ointment in patients with Psoriasis vulgaris. *Curr Ther Res Clin Exp* 1992;52(3):390-6.
- Swinkels OQ, Prins M, Kucharekova M, de Boo T, Gerritsen MJ, van der Valk PG, et al. Combining lesional short-contact dithranol therapy of psoriasis with a potent topical corticosteroid. *Br J Dermatol* 2002;146(4):621-6.
- Swinkels OQ, Prins M, Veenhuis RT, De Boo T, Gerritsen MJ, Van Der Wilt GJ, et al. Effectiveness and side effects of UVB-phototherapy, dithranol inpatient therapy and a care

- instruction programme of short contact dithranol in moderate to severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 2004;14(3):159-65.
- Syuto T, Ishibuchi H, Sogabe Y, Yokoyama Y, Ishikawa O. Efficacy of high-concentration tacalcitol ointment in psoriasis vulgaris after changing from other high-concentration vitamin D3 ointments. *Dermatol Online J* 2008;14(2):2.
 - Tabolli S, Alessandrini L, Didona B, Di PC, Gisondi P, Rota L, et al. A randomized controlled trial to evaluate short-term treatment with eosin vs. topical steroids in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:304-8.
 - Takeuchi A, Reddy GS, Kobayashi T, Okano T, Park J, Sharma S. Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3-mediated effects. *J Immunol* 1998;160(1):209-18.
 - Thaçi D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:52-6.
 - Thawornchaisit P, Harncharoen K. A comparative study of tar and betamethasone valerate in chronic plaque psoriasis: a study in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2007;90(10):1997-2002.
 - Thune P und Brolund L. Short- and long-contact therapy using a new dithranol formulation in individually adjusted dosages in the management of psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992;172:28-9.
 - Tiplica GS, Salavastru CM. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol* 2009;23:905-12.
 - Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, Peris K, Soda R, Chimenti S. Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006;212(3):235-7.
 - Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, Lebwohl MG, Lowe NJ, Menter MA, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(5):760-7.
 - Weston WL, Fennessey PV, Morelli J, Schwab H, Mooney J, Samson C, et al. Comparison of hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression from superpotent topical steroids by standard endocrine function testing and gas chromatographic mass spectrometry. *J Invest Dermatol* 1988;90(4):532-5.
 - White S, Vender R, Thaçi D, Haverkamp C, Naeyaert JM, Foster R, et al. Use of calcipotriene cream (Dovonex cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene / betamethasone dipropionate two-compound product (Taclonex): a randomized, parallel-group clinical trial. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:177-84.
 - Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning MT, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* 2005;125:1020-5.
 - Zhu X, Wang B, Zhao G, Gu J, Chen Z, Briantais P, et al. An investigator-masked comparison of the efficacy and safety of twice daily applications of calcitriol 3 microg / g ointment vs. calcipotriol 50 microg / g ointment in subjects with mild to moderate chronic plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(4):466-72.
 - Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998;134(9):1101-2.

Lichttherapie (2011)

E.P. Prens, W.J.A. de Kort, M.B.G. Koek

Uitgangsvragen lichttherapie

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

Samenvatting

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

Tabel 8. Overzichtstabel

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

	Bij PUVA: zwangerschap of borstvoeding. Voor bad-PUVA is dat een relatieve contra-indicatie.
Meest voorkomende bijwerkingen	≥ 1 / 10: erytheem, jeuk, hyperpigmentatie. Alleen orale PUVA: misselijkheid. Alleen excimer laser: blaarvorming
Geneesmiddeleninteracties	Cave: geneesmiddelen die fototoxiciteit of een foto allergie veroorzaken.
Bijzondere overwegingen	Combinatie met lokale preparaten kan synergetisch werken. PUVA mag niet worden gecombineerd met ciclosporine. De ogen moeten worden beschermd tijdens lichttherapie, evenals de penis en het scrotum.

Introductie

Verschillende spectra van de UVB- en UVA-golflengten worden gebruikt voor de behandeling van psoriasis vulgaris. Fotochemotherapie combineert de topicale of systemische toediening van een foto-sensitizer met de latere blootstelling aan licht van de corresponderende golflengte, over het algemeen UVA. Fotochemotherapie bestaande uit de toediening van psoralenen gevolgd door bestraling met UVA-licht (320-400 NM) wordt gebruikt sinds 1970. De verschillende soorten fotochemotherapie omvatten systemische (orale) PUVA-behandeling, alsmede bad- en emulsie-PUVA. Oorspronkelijk was het vooral breed spectrum-UVB-licht met golflengten van 280-320 nm, dat werd gebruikt voor psoriasis therapie. In de jaren '80 van de vorige eeuw, begon lichttherapie zich steeds meer te richten op het gebruik van smallere spectra. De ontwikkeling van smalspectrum-UVB-fluorescentiebuizen met een emissiepiek bij 311 nm maakte smalspectrum-UVB-therapie mogelijk. Excimer lasers, die een monochromatisch UVB-licht uitzenden met een golflengte van 308 nm, zijn ook ontwikkeld voor de behandeling van psoriasis. UVB-lichttherapie met smalspectrum-UVB kan behalve op de polikliniek ook in de thuissituatie uitgevoerd worden. UVB-thuisbelichting is in Nederland al geruime tijd beschikbaar. Echter ondanks het gemak voor de patiënt, krijgt naar schatting maximaal 10% van de patiënten aan wie UVB-lichttherapie is voorgeschreven deze behandeling thuis. [van de Kerkhof 2000, Koek 2006] Uit een eerder uitgevoerd literatuuronderzoek en vragenlijstonderzoek onder dermatologen blijkt dat veelal verondersteld wordt dat UVB-thuisbelichting minder effectief en minder veilig is dan poliklinische UVB-belichting en dat deze veronderstellingen vaak zeer persoonlijk en niet evidence based zijn. [Koek 2006] In de onderstaande tekst wordt de huidige evidence op een rijtje gezet.

Werkingsmechanisme

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

Doseringsschema

Het succes van lichttherapie is sterk afhankelijk van de klinische ervaring van de therapeut. Als gevolg van talrijke variabelen, is er een veelheid aan therapeutische regimes. Boer heeft in een links / rechts vergelijkend onderzoek, bij weliswaar maar tien patiënten, de validiteit van MED en huidtype, gestuurde en conservatieve doseringsschema's ter discussie gesteld. [Boer 2006] Voor een MED- / huidtypeonafhankelijk schema verwijzen wij naar bijlage 5 van deze richtlijn.

Tabel 9 t/m 14 tonen mogelijke regimes voor verschillende modaliteiten.

Tabel 9. UVB-lichttherapie startdosering [Hölze 2003]

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

Tabel 10. UVB-lichttherapie behandelingschema [Hölze 2003]

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

Tabel 11. Behandelingschema gelokaliseerde UVB-lichttherapie (excimer laser of lamp) [Bonis 1997]

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

Tabel 12. PUVA: meest gebruikte foto-sensitizer en de dosering ervan [Hölze 2003, Halpern 2000]

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

Tabel 13. PUVA-startdoseringen [Bonis 1997]

Huidtype	Orale PUVA		Bad-PUVA
Huidtype	8-MOP (J / cm ²)	5-MOP (J / cm ²)	1,0 mg / l 8-MOP (J / cm ²)

Huidtype	Orale PUVA		Bad-PUVA
I	0,3	0,4	0,2
II	0,5	1,0	0,3
III	0,8	1,5	0,4
IV	1,0	2,0	0,6

Tabel 14. PUVA-behandelschema [Bonis 1997]

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

Samenvatting van de literatuur

Er is gezocht naar evidence door gebruik te maken van de zoekstrategie beschreven in de introductie. Bij de beantwoording van de uitgangsvragen is gebruikgemaakt van de richtlijn 'European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris' van het European Dermatology Forum. In deze richtlijn is de literatuur tot en met augustus 2006 bestudeerd. Daarnaast is relevant onderzoek meegenomen dat gepubliceerd is na juli 2006 en zijn alleen onderzoeken geïnccludeerd die voldeden aan de criteria. Van de 131 studies betreffende monotherapie of combinatietherapie die werden beoordeeld, voldeden 56 studies met de verschillende vormen van lichttherapie aan de criteria die voor opname in de richtlijnen gelden. Van de 19 geselecteerde studies uit de aanvullende zoekacties voldeden nog eens 7 artikelen aan de inclusiecriteria (bijlage 1B).

Voor het onderwerp UVB-thuisbelichting is een andere zoekmethode en selectie aangehouden (zie bijlage 3B). Literatuur tot en met het voorjaar 2010 werd bestudeerd. Van de 71 artikelen die met behulp van de beschreven zoekstrategieën werden gevonden, voldeden 4 studies aan de criteria die voor dit onderwerp voor opname van de richtlijn gelden (zie bijlage 3B).

Effectiviteit

UVB (breedspectrum)

Vijf studies voldeden aan de criteria voor opname in de richtlijn. Daarvan is er een met mate van bewijs A2 [Dover 1989] en vier een mate van bewijs B [Coven 1997, Orfanos 1979, Petrozzi 1983, Ramsay 2000]. De A2-studie onderzocht de combinatie van UVB met topicale therapie in vergelijking met UVB en placebo. Studies met een behandelingsfrequentie van

twee-, drie-, vijf- of zevenmaal per week waren opgenomen. Het percentage patiënten met een verbetering van $\geq 75\%$ is ongeveer 75%. De benodigde tijd voor het verkrijgen van deze mate van verbetering daalt van twaalf naar vier weken als de behandelfrequentie stijgt.

UVB (smalspectrum)

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

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

Thuis-UVB

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

In de RCT nam de ernst van de psoriasis in beide behandelgroepen even sterk af, namelijk met 82% (self-administered psoriasis area and severity index: SAPASI) en 74% (PASI) bij thuisbelichting en met 79% en 70% (SAPASI en PASI) bij poliklinische belichting. [Koek 2009] Een relevant behandel-effect (50% verbetering), partiële remissie (75% verbetering) en totale remissie (90% verbetering) werd minstens even vaak en soms zelfs vaker, bereikt door de groep die thuis belicht werd. Een verbetering van $\geq 50\%$ werd bereikt door ongeveer 80% (SAPASI) en 70% (PASI) van de patiënten, terwijl $\geq 75\%$ verbetering door ongeveer 60-70% (SAPASI) en 42% (PASI) en een $\geq 90\%$ verbetering door 30-44% (SAPASI) en 20% (PASI) van de deelnemers werd bereikt. In een Schotse studie mochten 10 patiënten zichzelf in het ziekenhuis met thuisbelichtingsapparatuur belichten en konden 23 andere patiënten dezelfde behandeling thuis uitvoeren. [Cameron 2002] In beide groepen bereikte ongeveer 70-80% (respectievelijk 7/10 en 18/23 van de patiënten) 'clearance' of 'minimal residual activity' (MRA). Beide uitkomstmaten werden niet nader omschreven. Een derde onderzoek laat zien

dat de PASI-scores bij aanvang van thuisbelichting een range hadden van 4,8 tot 41,9 en dat deze bij beëindiging van thuisbelichting nog slechts 0 tot 4,8 waren. [van Vloten 1993]

UVB 308 nm (excimer laser en excimer lamp)

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

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

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

Orale PUVA

Er zijn 22 studies beschikbaar voor orale PUVA-therapie, waarvan er 3 een mate van bewijs A2 krijgen. [Saurat 1988, Torras 2004, Yones 2006] Dit waren combinatietherapiestudies (Retinoïden-PUVA) met tegenstrijdige resultaten waarbij er twee studiearmen werden vergeleken, een PUVA en een met placebo. Van de andere studies, krijgen 17 studies een mate van bewijs B. [Barth 1978, Berg 1994, Buckley 1995, Caca-Biljanovska 2002, Calzavara-Pinton 1992, Collins 1992, Cooper 2000, Diette 1984, El-Mofty 2008, Hanke 1979, Khurshid 2000, Kirby 1999, Park 1988, Parker 1984, Parrish 1974, Rogers 1979, Vella Briffa 1978] Eén krijgt een mate van bewijs C. [Henseler 1981] In een studie, diende 5-MOP in een dosering van 1,2 mg/ kg als fotosensitizer, in de overige werd 8-MOP in een dosering van 0,6 mg / kg gebruikt of werden beide doseringen vergeleken. De behandelfrequentie is twee tot vier keer per week, met de dosisverhoging op basis van MPD of huidtype. De meeste studies toonden een verbetering van $\geq 75\%$ tot 90% van de behandelde personen. Dit was zelfs het geval met slechts twee behandelingen per week. [Kirby 1999] Deze resultaten werden ook verkregen in een studie met als mate van bewijs B, waarin patiënten met huidtype IV behandeld werden met orale PUVA en dat tweemaal per week gedurende twaalf weken. [El-Mofty 2008] In een dubbelblinde RCT werd orale PUVA vergeleken met smalspectrum-UVB. 79% had een totale remissie na dertig behandelingen maximaal met orale PUVA (twee behandelingen per week) en 51% na smalspectrum-UVB-behandeling. [Yones 2006] De mediane remissieduur bedroeg acht maanden.

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

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

Onlangs heeft de fabrikant Sanofi-Aventis, om economische redenen, Geroxalen® (methoxsaleen capsules 10 mg of zoals in deze richtlijn vernoemd; 8-MOP) van de markt gehaald. De fabrikant geeft aan dat OxSORalen® (methoxsaleen capsules 10 mg) geïmporteerd kan worden door de apotheker met een levertijd van een week.

Omdat OxSORalen® niet in Nederland is geregistreerd, is het niet opgenomen in het Geneesmiddel Vergoedings Systeem en wordt het in principe niet vergoed. In een situatie waarin een patiënt OxSORalen® voorgeschreven krijgt, zal de dermatoloog contact moeten opnemen met de zorgverzekeraar waar de patiënt is verzekerd en een vergoeding voor een niet-geregistreerd geneesmiddel moeten proberen te regelen.

Acitretine-PUVA/ UVB

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

Bad-PUVA

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

Andere modaliteiten

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

Bijwerkingen/veiligheid

UVB (breedspectrum, smalspectrum, 308 nm)

De beschikbare publicaties over UVB-lichttherapie bevatten weinig gegevens over ongewenste effecten. Voor alle UVB-modaliteiten, met uitzondering van de excimer laser (308 nm), wordt erytheem beschreven als meest voorkomend nadelig gevolg. De frequentie van deze bijwerking is maar een enkele keer aangegeven en varieert van 33% voor breedspectrum-UVB tweemaal per week [Ramsay 2000] tot 73% voor smalspectrum-UVB-lichttherapie [Gordon 1999]. Symptomen van ernstig lokaal UV-erytheem worden vaak waargenomen met de excimer laser. Typische bijwerkingen zijn blaren, een branderig gevoel tijdens de behandeling en verkleuring of hyperpigmentatie. [Asawanonda 2000, Bonis 1997, Trehan 2002] Fototoxiciteit door geneesmiddelen is niet een probleem, omdat de meeste fotoactieve geneesmiddelen niet de UVB-MED beïnvloeden. Als de MED overeenkomt met het huidtype van de patiënt, kan de behandeling worden uitgevoerd zonder verdere voorzorgsmaatregelen. Goede oogbescherming is geïndiceerd bij zowel PUVA als UVB-lichttherapie. [Boer 2006]

Thuis-UVB

De RCT en de Schotse studie toonden aan dat de cumulatieve dosis UVB niet verschilt tussen thuisbelichting en poliklinische belichting. [Cameron 2002, Koek 2009] Ook het optreden van bijwerkingen verschilt niet tussen beide behandelgroepen; zowel het percentage bijwerkingen per belichting, als het deel van de patiënten dat minstens een keer een bepaalde bijwerking meemaakt is voor thuisbelichting en poliklinische belichting hetzelfde. [Koek 2009] Voor meer informatie over cumulatieve doses, bijwerkingen, belichtingsschema's en de door de patiënt ervaren veiligheid zie bijlage 3B.

PUVA

Erytheem, jeuk en misselijkheid zijn de meest voorkomende bijwerkingen van orale PUVA. Deze nadelige effecten zijn niet volledig of consistent behandeld in de relevante studies. In vergelijkbare studies met drie keer per week blootstelling, schommelde de frequentie van erytheem tussen 9% [Frappaz 1993] en 80% [Rogers 1979]. De meerderheid van de studies beschrijven erytheem in ongeveer 50% van de patiënten. In een publicatie, was jeuk het meest frequente nadelige gevolg, dat zich in 83% van de patiënten voordeed. [Vella Briffa 1978] Verder werd dit gemeld in 25% [Rogers 1979] tot 46% [Parker 1984] van de gevallen. Misselijkheid was de derde meest frequent gemelde bijwerking, met een frequentie van 35%. [Rogers 1979, Vella Briffa 1978] Duizeligheid wordt vaak genoemd, maar gegevens over de frequentie (60%) werden gepresenteerd in slechts een studie. [Berg 1994] Een correlatie tussen de frequentie van de bijwerkingen en de frequentie van de behandeling kan niet worden bepaald op basis van de genoemde studies. In studies over bad-PUVA worden erytheem en jeuk als de meest frequent voorkomende bijwerking vermeld. [Collins 1992, Cooper 2000] Erytheem en jeuk komen veel minder vaak voor dan met orale PUVA; misselijkheid komt helemaal niet voor.

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

Andere modaliteiten

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

Veiligheid op lange termijn

Als gevolg van de opnamecriteria voor deze richtlijn zijn niet alle gegevens over de veiligheid op lange termijn van de verschillende soorten van lichttherapie beschikbaar, echter de volgende opmerkingen zijn te maken; langetermijn-UVB-lichttherapie resulteert in actinische schade en vroegtijdige veroudering van de huid. UVB-licht is ook carcinogeen. Dierproeven hebben blijk gegeven van een kankerverwekkend effect, maar dit lijkt minder uitgesproken met smalspectrumtherapie dan met breedspectrum-UVB. De beschikbare gegevens over gebruik bij de mens zijn niet eenduidig, maar een grote cohortstudie van patiënten die ooit PUVA kregen toegediend toonde aan dat een totaal van 300 of 400 smal- en/ of breedspectrum-UVB-behandelingen het risico op plaveiselcelcarcinoom verhoogt, maar in een veel mindere mate dan PUVA (circa 1/7).

Daarentegen is het kankerverwekkende effect van orale PUVA-therapie wel goed bekend. Het risico op het ontwikkelen van plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom neemt toe naarmate het aantal behandelingen toeneemt. In de 'PUVA Follow Up Study' blijkt dat het risico op plaveiselcelcarcinoom opmerkelijk begint te stijgen boven de 200 PUVA-behandelingen. Bovendien neemt het verhoogde risico op plaveiselcelcarcinoom niet af na het stoppen van de PUVA-behandeling. [Nijsten 2003] Recente data wijzen op een sterk verhoogd risico op non-melanoma huidkanker bij gebruik van PUVA- én ciclosporinetherapie voorafgaand aan een anti-TNF-alfa biologic. [Patel 2009] Er is waarschijnlijk ook een verhoogde incidentie van melanoom bij gebruik op lange termijn. [Stern 2001] Daarnaast kunnen zich poikiloderma, lentigines en keratosen ontwikkelen bij PUVA-therapie.

Voorkomen van bijwerkingen bij lichttherapie

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

Aangezien de ontwikkeling van cutane maligniteiten correleert met het cumulatieve aantal behandelingen, moet dat worden bewaakt. Dit kan worden bereikt met een zogenaamd UV-paspoort, waarin het totale aantal behandelingen en de doses duidelijk worden gedocumenteerd. Het is aanbevolen de levenslange cumulatieve UVA-dosis te beperken tot 1000 J / cm² (150-200 behandelingen). Resultaten van zwangerschappen bij vrouwen die behandeld werden met orale PUVA toonden geen specifiek risico. PUVA-behandeling moet worden vermeden tijdens de zwangerschap. [Stern 1991]

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

Tabel 15. *Overzicht van belangrijke bijwerkingen UVB en PUVA*

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

Conclusies

UVB (breedspectrum)

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

UVB (smalspectrum)

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

Niveau 2	<p>Het is onduidelijk of lichtbehandeling > driemaal per week een hogere effectiviteit en snellere werking biedt.</p> <p><i>B Coven 1997, Grundmann-Kollmann 2004, Leenutaphong 2000</i></p>
-----------------	---

Niveau 2	<p>Het percentage patiënten dat een PASI 75, een PASI 90 of clearance heeft bereikt aan het einde van de lichtbehandeling is voor thuisbelichting minstens even hoog als voor poliklinische belichting.</p> <p><i>A2 Koek 2009</i> <i>B Cameron 2002</i></p>
-----------------	--

Niveau 2	<p>De totale cumulatieve dosis UVB-licht aan het einde van de behandeling verschilt niet significant tussen thuisbelichting en poliklinische belichting. Ook het percentage bijwerkingen per belichting en het deel van de patiënten dat tijdens de behandeling minstens een keer een bepaalde bijwerking meemaakt, is voor beide behandelstrategieën hetzelfde.</p> <p><i>A2 Koek 2009</i> <i>B Cameron 2002</i></p>
-----------------	---

UVB 308 NM

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

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

Orale PUVA

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

Bad-PUVA

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

Acitretine-PUVA/UVB

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

Overwegingen

Absolute contra-indicaties

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

Voor PUVA:

Zwangerschap of borstvoeding.

Relatieve contra-indicaties

- Epilepsie
- Zwangerschap bij bad-PUVA

- Onvermijdbare fotosensibiliserende geneesmiddelen
- Huidtype I
- Melanocytair dysplastische naevi
- Huidkanker in voorgeschiedenis
- Slechte therapietrouw
- Fysiek of emotioneel onvermogen om therapie te verdragen (hartfalen NYHA klasse III-IV, claustrofobie)
- De aanwezigheid van actinische schade
- Kinderen tot 18 jaar
- Hoog cumulatief aantal behandelingen, voor UVB: 400 behandeling, bij smalspectrum-UVB is dit ongeveer 600-800 j / cm² en bij breedband-UVB is dit ongeveer 120-180 j / cm².

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

- Hoog cumulatief aantal behandelingen (1000 J / cm² of meer dan 150-200 behandelingen)
- Voorafgaande therapie met arseen of ioniserende straling
- Uitgesproken leverschade [Hölzle 2003]

Geneesmiddeleninteracties

Fototoxische of fotoallergische geneesmiddelen (Tabel 16) kunnen leiden tot schadelijke effecten bij het gebruik van PUVA omdat de meeste geneesmiddelen een actiespectrum hebben in het UVA-bereik. Daarom moet voorafgaande aan de PUVA-therapie de patiënt gevraagd worden naar het geneesmiddelengebruik en waar mogelijk moet dit gestaakt worden.

Tabel 16. Lijst van fototoxische of fotoallergische drugs

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

Gebruiksaanwijzing

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

Voor behandeling
<ul style="list-style-type: none"> - Objectieve beoordeling van de ziekte (het verdient aanbeveling dit vast te leggen middels PASI / BSA / PGA; artritis) - Rekenschap geven van de impact van de aandoening op de kwaliteit van leven (bv. zoals door DLQI / Skindex-meting 29 of -17)

<ul style="list-style-type: none"> - Anamnese en het klinisch onderzoek (volledige huidonderzoek) moet gericht zijn op voorafgaande blootstelling, melanocytaire naevi (vooral op dysplastische) en huidmaligniteiten - Extra UV-Blootstelling als gevolg van de recreatieve activiteiten moeten in de overwegingen worden betrokken - Voor begin met orale PUVA-therapie is het voorschrijven van een UVA-beschermende zonnebril verplicht.
Tijdens de behandeling
<ul style="list-style-type: none"> - Lichamelijk onderzoek - Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis) - Overweeg HRQoL (zoals DLQI / Skindex-29 of -17) - De UV-doses moeten worden gedocumenteerd in nauwkeurige cumulatieve eenheden (of J / cm² mJ / cm²) en het aantal behandelingen - Regelmatige navraag naar erytheem voor zorgvuldige dosisbepaling - Medische dossiers moeten de therapeutische respons, ongewenste bijwerkingen en begeleidende behandelingen vermelden - Bescherming van de ogen met UV-beschermende bril tijdens de behandeling is vereist en in geval van orale PUVA is het dragen van UV-beschermende bril gedurende acht uur na medicatie-inname gewenst - Afdekken genitaliën indien er geen laesies zijn in dit gebied. Gelaat en andere delen van de huid afdekken waar geen laesies zijn indien gewenst (eventueel met adequate zonnebrandcrème). Indien een gebied ingesmeerd / afgedekt wordt, dient iedere keer exact hetzelfde gebied afgeschermd te worden. Verschuiving van slechts 1 cm geeft verbrandingsreacties in het grensgebied i.v.m. ongelijke UV-gewenning - Zon vermijden of regelmatig gebruik van zonnebrandmiddelen is van essentieel belang
Na behandeling
<ul style="list-style-type: none"> - Wanneer een behandelingskuur is voltooid, moet de cumulatieve UV-dosis en het aantal behandelingen worden geregistreerd - Met name in het geval van patiënten met een hoog aantal behandelingen (200-250x PUVA), moet routine huidkankeronderzoek worden uitgevoerd voor het verdere leven van de patiënt

Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

In het geval van lichttherapie, betekent een acute overdosering UV-erytheem, terwijl een chronische 'overdosis' leidt tot vroegtijdige veroudering en een verhoogd risico van cutane maligniteiten. Als er sprake is van UV-erytheem, moet de behandeling aangepast worden (zie doseringsschema). Daarnaast kunnen symptomatische behandeling met koeling, bij pijn eventueel een NSAID, evenals systemische antihistaminica of (lokale) corticosteroïden nodig zijn. PUVA-erytheem reageert niet op corticosteroïden, dus bijzondere voorzichtigheid is geboden en met het vertraagde ontstaan van de reactie moet rekening worden gehouden; regimes met een mid-week break lijken gunstig (in Nederland tweemaal per week).

Bijzondere overwegingen

Omdat de ontwikkeling van cutane maligniteiten correleert met het cumulatieve aantal van de behandelingen moet dit aantal worden gecontroleerd. Dit kan worden bereikt met een zogenaamd UV-paspoort. Het is aanbevolen dat de cumulatieve levensduur UVA-dosis wordt beperkt tot 1000 J / cm² (150-200 behandelingen). Bovendien moet de patiënt worden geïnformeerd over dit mogelijke langetermijnrisico.

Thuis-UVB

Poliklinische lichtbehandeling is aanzienlijk meer belastend voor de patiënt dan UVB-thuisbelichting, wat deels door een grotere tijdsinvestering en deels door andere aspecten verklaard blijkt te worden. Patiënten die thuis worden belicht zijn daarnaast minstens even tevreden over het behaalde resultaat en de snelheid van verbetering. [Koek 2009] Ook wordt thuisbelichting door patiënten significant vaker als excellent beoordeeld dan poliklinische

lichttherapie en gaf 74-80% aan de eventuele wachttijd voor thuisbelichting geen probleem te vinden. Desgevraagd blijkt het overgrote merendeel van de patiënten thuisbelichting te prefereren boven poliklinische lichttherapie. [Koek 2009] Daarnaast heeft uitgevoerde economische evaluatie aangetoond dat UVB-thuisbelichting in Nederland, ondanks de beperkte reisafstanden, niet duurder is en bovendien kosteneffectief is in vergelijking met poliklinische lichttherapie. [Koek 2010]

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

Aanbevelingen

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

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

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

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

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

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

Referenties

- Altiner DD, Ilknur T, Fetil E, Gunes AT, Ozkan S. Comparison of weekly and daily incremental protocols of narrowband ultraviolet B phototherapy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20(9):1076-80.
- Arnold WP, van Andel P, de Hoop D, de Jong-Tieben L, Visser-van Andel MA. Comparison of the effect of narrow-band ultraviolet B in the treatment of psoriasis after salt-water baths and after 8-methoxypsoralen baths. Br J Dermatol 2001;145(2):352-4.
- Asawanonda P, Anderson RR, Chang Y, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study. Arch Dermatol 2000;136(5):619-24.
- Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol 2006;54(6):1013-8.
- Barth J, Dietz O, Heilmann S, et al. Photochemotherapy by 8-methoxypsoralen and uv-a in psoriasis vulgaris - clinical experiences in 5 dermatological departments of GDR (author's transl). Dermatol Monatsschr 1978;164(6):401-7.

- Berg M, Ros AM. Treatment of psoriasis with psoralens and ultraviolet A. A double-blind comparison of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994;10(5):217-20.
- Boer J. Smalspectrum-UVB-fototherapie voor psoriasis: een voorstel voor een nieuw MED- en huidtype-onafhankelijk behandelingsschema. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2006;16:429-34.
- Bonis B, Kemeny L, Dobozy A, Bor Z, Szabo G, Ignacz F. 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet* 1997;350(9090):1522.
- Buckley DA, Healy E, Rogers SA. Comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995;133(3):417-22.
- Caca-Biljanovska NG, V'Lckova-Laskoska MT. Management of guttate and generalized psoriasis vulgaris: prospective randomized study. *Croat Med J* 2002;43(6):707-12.
- Calzavara-Pinton P, Ortel B, Carlino A, Honigsmann H, De Panfilis GA. Reappraisal of the use of 5-methoxypsoralen in the therapy of psoriasis. *Exp Dermatol* 1992;1(1):46-51.
- Calzavara-Pinton PG, Ortel B, Honigsmann H, Zane C, De Panfilis G. Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 1994;189(3):256-9.
- Calzavara-Pinton P. Narrow band UVB (311 nm) phototherapy and PUVA photochemotherapy: a combination. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(5 Pt 1):687-90.
- Cameron HY. Taking treatment to the patient: Development of a home TL-01 ultraviolet B phototherapy service. *Br J Dermatol* 2002;147(5):957-65.
- Carlin CS, Callis KP, Krueger GG. Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139(4):436-42.
- Collins P, Rogers S. Bath-water compared with oral delivery of 8-methoxypsoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;127(4):392-5.
- Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC, Hunter JA. A comparison of bathwater and oral delivery of 8-methoxypsoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(2):111-4.
- Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UVB produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UVB. *Arch Dermatol* 1997;133(12):1514-22.
- Diette KM, Momtaz TK, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Psoralens and uv-a and UVB twice weekly for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1984;120(9):1169-73.
- Dover JS, McEvoy MT, Rosen CF, Arndt KA, Stern RS. Are topical corticosteroids useful in phototherapy for psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 1989;20(5 Pt 1):748-54.
- El-Mofty M, El Weshahy H, Youssef R, Abdel-Halim M, Mashaly H, El Hawary M. A comparative study of different treatment frequencies of psoralen and ultraviolet A in psoriatic patients with darker skin types (randomized-controlled study). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24(1):38-42.
- Feldman SR, Mellen BG, Housman TS, et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(6):900-6.
- Frappaz A, Thivolet J. Calcipotriol in combination with PUVA: a randomized double blind placebo study in severe psoriasis. *Eur J Dermatol* 1993;3:351-4.
- Goldinger SM, Dummer R, Schmid P, Vavricka MP, Burg G, Lauchli S. Excimer laser versus narrow-band UVB (311 nm) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006;213(2):134-9.
- Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(5 Pt 1):728-32.
- Grundmann-Kollmann M, Ludwig R, Zollner TM, et al. Narrowband UVB and cream psoralen-uv-a combination therapy for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):734-9.
- Hacker SM, Rasmussen JE. The effect of flash lamp-pulsed dye laser on psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128(6):853-5.
- Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group. *Br J Dermatol* 2000;142:22-31.
- Han LS. Evaluation of 308-nm monochromatic excimer light in the treatment of psoriasis vulgaris and palmoplantar psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008 Oct;24(5):231-6.
- Hanke CW, Steck WD, Roenigk Jr. HH. Combination therapy for psoriasis. Psoralens plus long-wave ultraviolet radiation with bêtamethasone valerate. *Arch Dermatol*. 1979;115(9):1074-7.

- Henseler T, Wolff K, Honigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981;1(8225):853-7.
- Hölzle E, Honigsmann H, Rocken M, Ghoreschi K, Lehmann P. Recommendations for phototherapy and photochemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1(12):985-97.
- Honigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(4):343-50.
- Housman TS, Pearce DJ, Feldman SR. A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser. *J Dermatolog Treat* 2004;15(2):94-7.
- Katugampola GA, Rees AM, Lanigan SW. Laser treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995;133(6):909-13.
- Kerkhof PCM van de, de Hoop D, de Korte J, Cobelens SA, Kuipers MV. Patient compliance and disease management in the treatment of psoriasis in the Netherlands. *Dermatology* 2000;200(4):292-8.
- Khurshid K, Haroon TS, Hussain I, Pal SS, Jahangir M, Zaman T. Psoralenultraviolet A therapy vs. psoralen-ultraviolet B therapy in the treatment of plaque-type psoriasis: our experience with fitzpatrick skin type IV. *Int J Dermatol* 2000;39(11):865-7.
- Kirby B, Buckley DA, Rogers S. Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;140(4):661-6.
- Koek MBG. Home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: Discrepancy between literature, guidelines, general opinions and actual use. Results of a literature review, a web search, and a questionnaire among dermatologists. *Br J Dermatol* 2006;154(4):701-11.
- Koek MB, Buskens E, van Weelden H, Steegmans PH, Bruijnzeel-Koomen CA, Sigurdsson V. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO study). *BMJ* 2009;338:b1542.
- Koek MB, Sigurdsson V, van Weelden H, Steegmans PH, Bruijnzeel-Koomen CA, Buskens E. Cost effectiveness of home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: economic evaluation of a randomised controlled trial (PLUTO study). *BMJ* 2010;340:c1490.
- Kollner K, Wimmershoff MB, Hintz C, Landthaler M, Hohenleutner U. Comparison of the 308-nm excimer laser and a 308-nm excimer lamp with 311-nm narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005;152(4):750-4.
- Lauharanta J, Geiger JM. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;12(1):107-12.
- Leenutaphong V, Nimkulrat P, Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16(5):202-6.
- Malanos D, Stern RS. Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: a 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):231-7.
- Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UVB (TL-01) phototherapy vs. oral 8-methoxypsoralen psoralen-uv-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139(3):325-8.
- Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study *J Invest Dermatol* 2003;121(2):252-8
- Orfanos CE, Steigleder GK, Pullmann H, Bloch PH. Oral retinoid and UVB radiation: a new, alternative treatment for psoriasis on an out-patient basis. *Acta Derm Venereol* 1979;59(3):241-4.
- Ozdemir M, Engin B, Baysak I, Mevlitoglu I. A randomized comparison of acitretin narrow-band TL-01 photo-therapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008;88(6):589-93.
- Park YK, Kim HJ, Koh YJ. Combination of photochemotherapy (PUVA) and ultraviolet B (UVB) in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 1988;15(1):68-71.
- Parker S, Coburn P, Lawrence C, Marks J, Shuster S. A randomized double-blind comparison of PUVA-etretinate and PUVA-placebo in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1984;110(2):215-20.
- Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974;291(23):1207-11.
- Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(6):1001-17.
- Petrozzi JW. Topical steroids and uv-radiation in psoriasis. *Arch Dermatol* 1983;119(3):207-10.
- Ramsay CA, Schwartz BE, Lawson D, Papp K, Bolduc A, Gilbert M. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic

- combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology* 2000;200(1):17-24.
- Rogers S, Marks J, Shuster S, Vella Briffa DV, Warin A, Greaves M. Comparison of photochemotherapy and dithranol in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Lancet* 1979;1(8114):455-8.
 - Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988;177(4):218-24.
 - Simpson GL, Yelverton CB, Rittenberg S, Feldman SR. Do utilization management controls for phototherapy increase the prescription of biologics? *J Dermatolog Treat* 2006;17(6):359-61.
 - Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus uv-a treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2004;84(2):132-7.
 - Stern RS, Lange R. Outcomes of pregnancies among women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1991;127(3):347-50.
 - Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):755-61.
 - Taibjee SM, Cheung ST, Laube S, Lanigan SW. Controlled study of excimer and pulsed dye lasers in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153(5):960-6.
 - Torras H, Aliaga A, Lopez-Estebarez JL, et al. A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces the uv-a dose and improves the response of psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2004;15(2):98-103.
 - Trehan M, Taylor CR. Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(5):701-8.
 - Vella Briffa D, Rogers S, Greaves MW, Marks J, Shuster S, Warin AP. A randomized, controlled clinical trial comparing photochemotherapy with dithranol in the initial treatment of chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1978;3(4):339-47.
 - Vloten van WA. Thuisbehandeling van psoriasis met ultraviolet B-straling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(49):2525-6.
 - Yano K, Kadoya K, Kajiya K, Hong YK, Detmar M. Ultraviolet B irradiation of human skin induces an angiogenic switch that is mediated by upregulation of vascular endothelial growth factor and by downregulation of thrombospondin-1. *Br J Dermatol* 2005;152(1):115-21.
 - Yelverton CB, Kulkarni AS, Balkrishnan R, Feldman SR. Home ultraviolet B phototherapy: a cost-effective option for severe psoriasis. *Manag Care Interface* 2006;19(1):33-6, 39.
 - Yelverton CB, Yentzer BA, Clark A, Pearce DJ, Balkrishnan R, Camacho FT, et al. Home narrowband UVB phototherapy in combination with low-dose acitretin in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol* 2008;144(9):1224-5.
 - Yentzer BA, Yelverton CB, Pearce DJ, et al. Adherence to acitretin and home narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(4):577-81.
 - Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JLM. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: Efficacy of psoralen-uv-A therapy vs.narrowband UVB therapy. *Arch Dermatol* 2006;142(7):836-42.
 - Youssef RM, Mahgoub D, Mashaly HM, El-Nabarawy E, Samir N, El-Mofty M. Different narrowband UVB dosage regimens in dark skinned psoriatics: A preliminary study. *Photodermatol Photoimmunol and Photomed* 2008;24(5):256-9.

Keuze van behandeling bij patiënten met psoriasis (2017)

E.M.G.J. de Jong, W.J.A. de Kort, G.E. van der Kraaij, Ph.I. Spuls

Inleiding

De keuze voor een bepaalde medicamenteuze behandeling voor de patiënt met psoriasis moet worden gemaakt door arts en patiënt samen. De basis waarop keuzes gemaakt kunnen worden staan in dit stuk beschreven. Topicale middelen, lichttherapie en conventionele middelen vormen nog steeds een belangrijke hoeksteen van de behandeling. Een aanzienlijk deel van de patiënten bereikt hiermee ook verbetering. Dit stuk richt zich met name, maar niet exclusief op biologics. Biologics en het orale immuunmodulerend middel apremilast zijn een belangrijke groep geneesmiddelen van de nieuwe generatie, die zich kenmerken door een specifiek gericht werkingsmechanisme, maar ook kostbaar zijn. Daarom is de maatschappelijke verantwoordelijkheid groot om deze verantwoord in te zetten. De richtlijn psoriasis wil hieraan richting geven. Dit stuk is tot stand gekomen in samenwerking met patiënten met psoriasis (middels de patiëntvertegenwoordiger in de werkgroep die veel input heeft geleverd).

Keuze van behandeling

De keuze van behandeling wordt gemaakt op basis van de volgende factoren:

Patiëntgerelateerde factoren

Patiëntgerelateerde factoren zijn belangrijk om te betrekken bij de beslissingen die arts en patiënt nemen over de behandeling. Omdat psoriasis een chronische ziekte is, is het belangrijk dat de behandeling lang voortgezet kan worden. Dit vereist dat de belasting voor de patiënt zo laag mogelijk moet zijn. Dit komt ook de adherentie (therapietrouw, compliance) ten goede. Zo zijn onder andere leeftijd, geslacht, comedicaatie, voorafgaande behandelingen, comorbiditeit en risicoprofiel voor bepaalde aandoeningen erg belangrijk.

De leeftijd van de patiënt en de fase van het leven waarin deze zich bevindt spelen mee in de keuzes die gemaakt worden. Voorbeelden hiervan zijn zwangerschapswens, en de beperkingen die iemand ondervindt bij het volgen van opleiding, uitoefening van beroep, en dagelijkse activiteiten.

De voorafgaande behandelingen die een patiënt heeft gehad, zijn bovendien van invloed op de keuze voor een middel. Wanneer een patiënt bijvoorbeeld een slechte respons of een bijwerking heeft gehad op een middel, kan overwogen worden om daarna een middel met een ander werkingsmechanisme te kiezen. Het risicoprofiel dat patiënt heeft opgebouwd door voorgaande behandelingen, zoals een verhoogd risico op non-melanoma huidkanker na UV-Behandelingen, zal meewegen in de keuzes voor daaropvolgende middelen.

Voorbeelden van comorbiditeiten zijn (over)gewicht, diabetes mellitus, de ziekte van Crohn, artritis psoriatica, hypertensie, leveraandoeningen, en verhoogd risico op hart- en vaataandoeningen. Comedicaatie kan een interactie geven met de gekozen behandeling voor psoriasis, en deze interacties verschillen per middel.

Ook de psychosociale invloed die het hebben van deze vaak belastende en stigmatiserende chronische ziekte heeft, beperkt mensen in hun functioneren en moet niet onderschat worden. Niet alleen de beperkingen door de ziekte zelf maar ook de beperkingen die de patiënt ondervindt door de behandelingen moeten meegewogen worden.

Psoriasiskenmerken

Belangrijke psoriasiskenmerken zijn het type (vulgaris, guttata, palmoplantair, pustuleus, unguium, erythrodermie), de ernst en uitgebreidheid, therapieresistentie, de lokalisatie en het aanwezig zijn van artritis psoriatica. De leeftijd van ontstaan/ leeftijdsfase van de patiënt is belangrijk voor de therapiekeuze.

Aspecten van behandelingen.

Aspecten van behandelingen zijn onder andere de toedieningswijze en toedieningsfrequentie, korte- en langetermijneffectiviteit (zoals snelheid van respons, mate van effect, impact op verbetering van kwaliteit van leven, de effectiviteit van een middel in de dagelijkse praktijk bij patiënten met verschillende profielen) en korte- en langetermijnveiligheid (aard, ernst en reversibiliteit van bijwerkingen zoals infecties, maligniteiten, cardiovasculaire bijwerkingen), beschikbaarheid en kosten.

Indicatiegebied van de middelen

Naast topicale behandeling (eventueel in dagbehandeling) en lichttherapie vormen ook de conventionele systemische therapieën die voor psoriasis ingezet kunnen worden, nog steeds een belangrijke hoeksteen voor de behandeling van patiënten met psoriasis. Een aanzienlijke groep patiënten bereikt hiermee voldoende verbetering, en sommige middelen zijn ook geschikt als combinatietherapie met biologics.

De meeste biologics (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab) zijn officieel geïndiceerd voor de behandeling van patiënten ouder dan 18 jaar met psoriasis vulgaris die onvoldoende respons hebben op, contra-indicaties hebben voor dan wel bijwerkingen hebben op behandeling met UV, cyclosporine of methotrexaat.

Momenteel zijn de indicatiegebieden uitgebreid voor kinderen of adolescenten met psoriasis vulgaris: etanercept, adalimumab en ustekinumab zijn ook voor deze jongere leeftijdsgroepen mogelijk.

Sinds medio 2015 is secukinumab, en sinds medio 2016 ixekizumab geregistreerd. Eveneens is het indicatiegebied en de vergoeding voor adalimumab verruimd sinds medio 2016, conform de indicaties voor secukinumab en ixekizumab.

Apremilast is de eerste orale 'small-molecule inhibitor' voor de behandeling van psoriasis vulgaris en artritis psoriatica geregistreerd in 2015.

Tabel 17. Overzicht geregistreerde indicaties per geneesmiddel

	Volwassenen	Kinderen	First-line
Infliximab	>18	nvt	nvt
Etanercept	>18	>6	nvt
Adalimumab	>18	>4	X
Secukinumab	>18	nvt	X
Ustekinumab	>18	>12	nvt
Ixekizumab	>18	nvt	X
Apremilast	>18	nvt	nvt

Advies van de werkgroep ten aanzien van de inzet van biologics:

Er zijn nog geen biologics of 'small-molecule inhibitors' geregistreerd voor andere psoriasisvormen zoals psoriasis pustulosa of nagelpsoriasis. Wel zijn verschillende biologics en het immuunmodulerend middel apremilast geregistreerd voor artritis psoriatica.

Voor het switchen van conventionele therapie naar biologics raden wij aan het advies te volgen van Mrowietz: [Mrowietz 2014]

Table 6 Recommendations for transitioning from conventional systemic therapy to biological therapy

<p>Q7 In cases of non-response to conventional systemic therapies, should transitioning to a biological agent be done sequentially without a washout period, sequentially with a washout period, or should treatments be overlapped? What is the appropriate dosing schedule in each of these scenarios?</p> <p>General</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Recommendations for transitioning therapies will differ depending on the reason for transitioning. When transitioning from conventional systemic therapy to another drug for safety reasons, a treatment-free interval may be necessary until the safety parameter has normalized or stabilized. 2 When transitioning due to lack of efficacy, transitioning directly or with an overlap period can be considered. 3 When transitioning from conventional systemic treatments to biological treatments, approved induction dosages should be used. <p>99% consensus agreement on first vote; median score = 9</p>
<p>Acitretin to a biological agent</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Treatment transitioning from acitretin to TNF antagonists can be performed without a washout period or with an overlap.^{48,83} (Level of evidence 3) 2 Treatment transitioning from acitretin to ustekinumab can be performed without a washout period or with an overlap. (Level of evidence 5) 3 However, women of child-bearing age should continue with contraception for 2 years as recommended for the use of acitretin. <p>94% consensus agreement on first vote; median score = 9</p>
<p>Cyclosporine to a biological agent</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Treatment transitioning from cyclosporine to TNF antagonists can be performed without a washout period.^{84,85} (Level of evidence 4) 2 Treatment transitioning from cyclosporine to ustekinumab may be performed without a washout period. (Level of evidence 5) 3 A short overlap period (e.g. 2–8 weeks) of cyclosporine with TNF antagonists or ustekinumab can be considered in order to reduce the risk of rebound in partial responders but the overlap period should be minimized and the dose of cyclosporine tapered down as soon as possible. (Level of evidence 5) <p>92% consensus agreement on first vote; median score = 9</p>
<p>Methotrexate to a biological agent</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Treatment transitioning from methotrexate to TNF antagonists can be performed without a washout period.^{33,74} (Level of evidence 2) 2 Treatment transitioning from methotrexate to ustekinumab can be performed without a washout period. (Level of evidence 5) 3 Methotrexate can be overlapped or used concurrently with TNF antagonists^{41–45,86} (level of evidence 2) or ustekinumab (level of evidence 5).^{87,88} <p>98% consensus agreement on first vote; median score = 9</p>

TNF, tumour necrosis factor; partial responder (or intermediate responder), defined in the European treatment goals as achievement of an intermediate response of change in PASI ≥ 50 but <75 (as compared with disease severity at the time of treatment initiation), where DLQI ≤ 5 has not been achieved or where DLQI <5 has been achieved.

De juiste behandeling voor de juiste patiënt: personalized care

Idealiter zouden predictoren voor het succes of falen van een behandeling betrokken moeten worden in de behandelkeuze. Predictoren kunnen bestaan uit patiënt- of ziektekaracteristieken (bijvoorbeeld man-vrouw, leeftijd, gewicht), uit genetische kenmerken die predisponeren voor respons of bijwerkingen (bv HLA-Cw6), of uit eiwitten zoals cytokines. Een combinatie van deze epidemiologische karakteristieken, farmacogenetica en proteomics kan arts en patiënt helpen de best mogelijke keuze uit de beschikbare middelen te maken. Wetenschappelijk onderzoek naar het identificeren van predictoren is in ontwikkeling. Tot op heden is er echter geen set van predictoren uitgekristalliseerd waarmee in de klinische praktijk à priori bepaald kan worden welk middel voor een individuele patiënt op een bepaald moment het beste zal zijn.

Om de best passende, op de patiënt afgestemde keuze te kunnen maken is het belangrijk om de beschikking te hebben over middelen met verschillende werkingsmechanismen, effectiviteit, veiligheidsprofielen en toedieningsvormen. De voorkeur van de patiënt en behandeltevredenheid spelen hierbij een grote rol.

Kosten

Naast bovengenoemde indicatiestelling zijn er meerdere mogelijkheden voor kostenbeheersing.

Het kiezen van één middel met de laagste prijs (door inkoopbeleid van ziekenhuis in verband met ziekenhuis verplaatste zorg) heeft niet de voorkeur. De medicatiekosten zullen hierdoor dalen, maar kunnen de kosten op andere gebieden (arbeidsdeelname, voltooien opleiding, maatschappelijke inzetbaarheid, toename ziekenhuiskosten door switchen bij onvoldoende effectiviteit en bijwerkingen) laten stijgen. Overige farmaco-economische factoren zijn buiten de beschouwing gelaten van deze richtlijn en zijn wellicht iets voor de modulaire update. (Prijzen van geneesmiddelen zijn onderhevig aan veranderingen, voor de meest actuele kosten zie de website www.medicijnkosten.nl)

Kostenbeheersing op andere manieren is gewenst. Voorbeelden hiervan zijn:

- Doelmatige inzet van topicale, licht en conventionele systemische therapieën
- Studies naar dosisvermindering van geneesmiddelen: bij reumatoïde artritis is een vermindering van de geneesmiddelenkosten bereikt van 30% door het uitvoeren en daarna implementeren van een afbouwstudie en stopstudie voor biologics. Momenteel loopt hiernaar een studie bij patiënten met psoriasis (CONDOR-studie)
- Studies naar optimalisatie van dosering van adalimumab en voorkomen van antistofvorming door combinatiebehandeling met methotrexaat (OPTIMAP-studie), en snelle implementatie van de resultaten
- Optimalisatie van combinatiebehandelingen van conventionele systemische behandelingen met biologics
- Introductie van biosimilars. Deze middelen zijn zeer vergelijkbaar met de originators. *Deze middelen zijn tot op heden enkel voor de indicatie reumatoïde artritis getest. Als gevolg van variatie in epidemiologische karakteristieken tussen patiënten met reumatoïde artritis en psoriasis, introduceert dat onzekerheden. Er zijn vooralsnog geen bezwaren om bij een nieuw te starten geneesmiddel een geregistreerde biosimilar te geven aan psoriasispatiënten. Bij nieuwe biosimilars zullen bovengenoemde onzekerheden opnieuw aanwezig zijn en moeten de effecten blijken. Een actieve houding van voorschrijvers en patiënten in de registratie van effect en bijwerking van biosimilars is daarom belangrijk, conform het FMS- en NVDV-standpunt. Dit standpunt behelst bovendien dat in principe alleen nieuwe starters met een bepaald middel zullen worden behandeld met een biosimilar van dat middel, en dat bij voorkeur niet geswitcht wordt bij patiënten die al langere tijd een behandeling krijgen. Dit principe kan echter door de prijzen van de biosimilars onder druk komen te staan. De uiteindelijke beslissing wordt door de behandelend arts in samenspraak met de patiënt gemaakt.*

Behandeldoelen

Ondanks dat aan de hand van bovenstaande factoren een zorgvuldige keuze voor behandeling gemaakt wordt, kan een behandeling in de praktijk tegenvallen. Ter voorkoming van onderhandeling zijn door Mrowietz et al. de volgende behandeldoelen opgesteld:

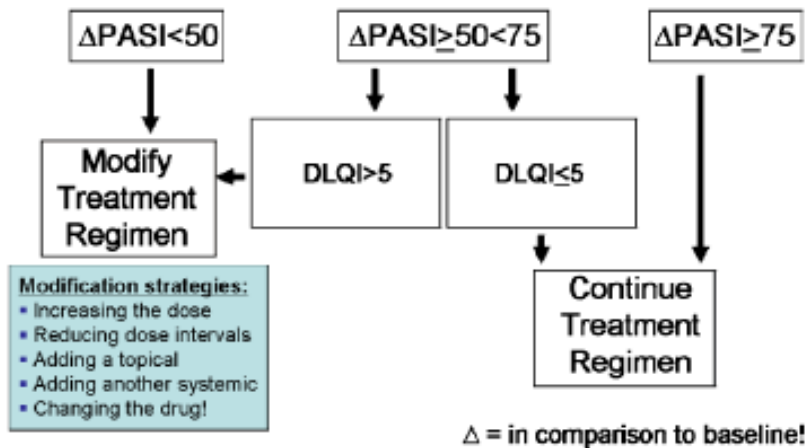


Figure 1: Treatment goal algorithm¹⁴

Bron: EDF guideline psoriasis 2015

- \geq PASI 75 verbetering na inductietherapie: behandeling continueren
- \leq PASI 50 verbetering na inductietherapie: behandeling wijzigen
- \geq PASI 50 en \leq PASI 75 verbetering na inductietherapie: behandeling continueren bij $DLQI \leq 5$, en behandeling wijzigen bij $DLQI \geq 5$. [Mrowietz et al. 2011]

Conclusies

Het is van groot belang dat de arts en de patiënt in 'shared decision making' een keuze kunnen maken voor het middel dat het beste past bij deze patiënt. Daarom is het zeer belangrijk dat alle middelen in gelijke mate beschikbaar en bereikbaar blijven. Een voorkeursbeleid voor rigide toepassing van één voorkeursmiddel wordt door de werkgroep afgeraden.

Indien door 'shared decision making' gekozen is voor een geneesmiddel waarvoor een generiek product of biosimilar beschikbaar is, kan dit onder gecontroleerde omstandigheden (inclusief registratie van merknaam en batchnummer) en met goede registratie van effecten en bijwerkingen worden toegepast. Studies naar optimalisatie van het gebruik van kostbare behandelingen bij patiënten met psoriasis zijn gaande en zullen op afzienbare termijn geïmplementeerd kunnen worden. In het verloop van behandelingen is het raadzaam om behandeldoelen in acht te nemen.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat biologics en het oraal immuunmodulerend middel apremilast verantwoord ingezet moeten worden, mede gezien de hoge kosten. De huidige labels van de middelen adalimumab, secukinumab en ixekizumab zijn minder stringent voor volwassen patiënten dan van de andere biologics en apremilast. De werkgroep raadt desondanks aan om patiënten met matig tot ernstige psoriasis in aanmerking te laten komen voor behandeling met biologics en/ of apremilast bij falen van, intolerantie of contra-indicatie voor lichttherapie en een of meerdere conventionele systemische middel(en) zoals in de richtlijn genoemd.

Bij hoge ziekteactiviteit, contra-indicaties en/ of prognostische ongunstige kenmerken kan van dit advies afgeweken worden.

Enkele voorbeelden van aspecten die de keuzes beïnvloeden

Hiervoor verwijzen wij ook naar de betreffende hoofdstukken van de richtlijn.

Leeftijd

De anti-TNF-alfaremmers etanercept (>6 jaar) en adalimumab (>4 jaar) hebben een registratie voor kinderen met psoriasis. Ustekinumab is geregistreerd voor adolescenten (vanaf 12 jaar) met psoriasis.

Comorbiditeit en risicoprofiel

Van belang is of de patiënt bepaalde aandoeningen heeft die de keuze beïnvloeden. We verwijzen hiervoor naar de individuele hoofdstukken per middel.

Artritis psoriatica

Het hebben van artritis psoriatica beïnvloedt sterk de keuze van het geneesmiddel. Bij een perifere artritis is de eerste stap in de behandeling starten met een NSAID, bij onvoldoende effect is methotrexaat stap twee, gevolgd door biologics. In principe een TNF-remmer maar als dit gecontra-indiceerd is, valt een IL-12/ 23 of IL-17 remmer te overwegen. [EULAR guidelines 2015]

Kinderwens, zwangerschap/lactatie

Bij patiënten met kinderwens en zwangerschap/ lactatie moet advies op maat gemaakt worden, bij voorkeur in overleg met een gynaecoloog of preconceptionele poli/ kinderarts. De voor- en nadelen van behandeling dienen nauwkeurig tegen elkaar te worden afgewogen. Wanneer behandeling geïndiceerd is, een lichte voorkeur voor etanercept in verband met de korte halfwaardetijd en de relatief geringe transplacentaire passage naar de foetus. [Berthelsen 2010, EULAR-standpunt 2016, Murashima 2009]

Voorafgaande behandelingen

Bijwerkingen of complicaties door eerdere behandelingen kunnen de keuze voor opvolgende middelen beïnvloeden. Het heeft soms de voorkeur een middel met een ander werkingsmechanisme te kiezen.

Toedieningsfrequentie

De voorkeur van de patiënt voor een lagere of hogere toedieningsfrequentie is persoonlijk en kan verschillen. Aspecten die een rol kunnen spelen bij de keuze van toedieningsfrequentie zijn o.a. leeftijd, prikangst, beroep, adherentie. Een lage toedieningsfrequentie kan in sommige gevallen een voordeel zijn. Wanneer meer flexibiliteit gewenst is kan een middel met een hogere toedieningsfrequentie en dus korte werkzame duur de voorkeur hebben.

Toedieningsvorm

Elke toedieningsvorm kent een eigen gebruiksaanwijzing en gebruiksadvisen. Een orale toediening boven injecties kan bijvoorbeeld prettiger zijn voor sommige patiënten (i.v.m. prikangst). Smeren wordt door sommige patiënten weer als tijdsintensief danwel onhandig ervaren. Gezien deze factoren heeft het soms de voorkeur de ene toedieningsvorm boven de ander te kiezen.

Adherentie

Voorstel: Bij patiënten met een matige of slechte adherentie kunnen verschillende vormen van zorgverlening worden overwogen. Men zou o.a. kunnen denken aan dagbehandeling, intramusculaire (im MTX) of intraveneuze toediening (infliximab) of behandeling met een lage toedieningsfrequentie (ustekinumab). Therapietrouw kan verbeterd worden door verschillende vormen van zorgverlening en beperkt zich niet tot het product zelf.

Beroep

Bij patiënten met een beroep waarbij zij soms langere tijd afwezig zijn, kan een middel met lang doseringsinterval worden gekozen. Ook zullen sommige beroepen risico's met zich meebrengen, zoals een verhoogd risico op TBC bij militairen, mensen die in de gezondheidszorg werken dan wel in opvang van daklozen of vluchtelingen.

Type psoriasis

Het type psoriasis kan meegewogen worden bij de keuze voor de meest passende therapie. Voorbeelden hiervan zijn nagelpsoriasis en pustulosis palmoplantaris, inversa en capitis.

Persoonlijke voorkeur en omstandigheden van de patiënt

De voorkeur van de patiënt kan o.a. bepaald worden door ervaringen van voorafgaande behandelingen, levensstijl en de wijze van toediening. De behandel frequentie kan bijvoorbeeld ook een rol spelen bij patiënten met prikangst en reislustige patiënten. Een therapie in tabletvorm kan een uitkomst bieden aan mensen met prikangst of reislustigheid (niet gekoeld bewaren).

Snelheid van respons

Middelen verschillen wat betreft kortetermijneffectiviteit. Nast et al. hebben de evidence over de snelheid van respons samengevat in TOA: 'time to onset of action'. Het is de gewogen gemiddelde tijd tot wanneer 25% van de patiënten een PASI 75-respons hebben. Voor de nieuwere middelen is dit nog niet onderzocht. [Nast 2013]

Langetermijnonderhoudsbehandeling

Omdat psoriasis een chronische aandoening is, is het van groot belang vast te stellen welk middel een patiënt het langst veilig en effectief kan blijven gebruiken op basis van zijn of haar profiel. Middelen verschillen namelijk wat betreft langetermijnveiligheid en effectiviteit. Drug survival data en data over onderhoudsbehandeling zijn hierbij van belang, evenals predictoren daarvoor, zie o.a. Jacobs. [Jacobs 2015].

Bijwerkingenprofiel behandelingen

Langetermijnveiligheid van secukinumab en apremilast zijn nog niet bekend. De kans op (re)infecties verschilt tussen middelen. Dit kan bijvoorbeeld een rol spelen als de patiënt tijdens zijn beroep een verhoogde kans heeft op infecties.

Infliximab is een intraveneuze toegediende behandeling en kan aanleiding geven tot een gegeneraliseerde infusiereactie. Dit treedt makkelijker op indien de behandeling wordt onderbroken voor > 4 maanden. Alle subcutane behandelingen kunnen aanleiding geven tot lokale injectieplaatsreacties.

Combinatiebehandeling

Sommige combinatiebehandelingen kunnen het effect van monotherapieën versterken. Combinatietherapie kan een snellere respons geven, eventueel leiden tot dosisreductie en antistofvorming mogelijk voorkomen. Verschillende combinatiebehandelingen zijn onderzocht voor de behandeling van psoriasis, echter veelal op kleine schaal. De combinatie methotrexaat en etanercept toonde een betere effectiviteit dan etanercept monotherapie op korte termijn in twee RCTs. [Gottlieb 2012, Zachariae 2008] Andere onderzochte combinatiebehandelingen omvatten biologics met acitretine, biologics of methotrexaat met UVB en combinaties van conventionele systemische therapieën.

Biosimilars

Deze middelen zijn zeer vergelijkbaar met de originators. Voor de toepassing hiervan verwijzen we naar de het FMS- en NVDV-standpunt in het hoofdstuk 'Biosimilars'.

Een aantal van bovengenoemde patiënten en ziektegerelateerde factoren zijn per medicament overzichtelijk weergegeven in onderstaande keuzematrix. De informatie uit de keuzematrix is tot stand gekomen uit de GRADE-analyse van deze richtlijn en uit verschillende systematische reviews en Cochrane reviews. In de keuzematrix wordt de essentie weergegeven en is bedoeld als globaal overzichtsdocument. Meer gedetailleerde informatie is in de GRADE-tabellen of brondocumenten te vinden.

Referenties

- Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(11):2225-7.
- EULAR guidelines 2015.
- EULAR standpunt: Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):795-810.
- Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;167(3):649-57.
- Jacobs A, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the maintenance of response during systemic antipsoriatic therapy. *Br J Dermatol* 2015;173(4):910-21.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303(1):1-10.
- Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(4):438-53. doi: 10.1111/jdv.12118.
- Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009;68(11):1793-4.
- Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *J Invest Dermatol.* 2013 Aug;133(8):1963-70. doi: 10.1038/jid.2013.78. Epub 2013 Feb 20.
- Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008;88(5):495-501.

Keuzematrix (2017)

Systemische therapie	Apremilast ^o	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Ustekinumab	Secukinumab
Inductieperiode: 16 weken						
% = proportie patiënten die de uitkomstmaat bereiken (95% CI)						
≥ PASI 75-respons	34% * (22.3 – 53.9)	70% * (39.5 – 100)	41% * (32.2 – 51.6)	57% * (26.5 – 100)	72% * (42.3-100)	78% * (54.8 – 100)
≥PASI 90-respons	10% * (3.2 – 33.3)	33% * (12.6 – 86.4)	17% * (11.2 – 24.2)	53% * (12.7 – 89.3)	39% * (23.5 – 63.3)	50% * (26.3 – 96.6)
Volledige remissie (PGA 0, PASI 100)	2% * (vs 0% in placebo)	15% * (6.5 – 35.3)	3.9% * (2.0 - 7.3)	26% * (vs 0% in placebo)	4.1% * (1.4 – 11.9)	16% * (5.5 – 45.4)
PGA 0/ 1 ('clear / almost clear')	26% * (16.5-39.9)	57% * (39.6 – 80.6)	37% * (28.9 – 48.4)	81% * (28.3 – 100)	69% * (4.8 – 100)	61% * (37.5 – 99.5)
% patiënten met ten minste één ernstige bijwerking	2% * (1.0 – 4.8)	2% * (0.8 – 3.8)	2% * (0.9 – 2.6)	3% * (1.0 – 6.4)	1% * (0.6 – 2.4)	2% * (1.0 – 4.3)
% patiënten dat uitvalt uit de studie vanwege bijwerking	6% * (3.6 – 11.9)	2% * (1.0 – 100.0)	2% * (1.1 – 2.9)	3% * (1.3 – 7.3)	1% * (0.4 – 1.8)	1% * (0.5 – 2.9)
% patiënten die DLQI-score 0 of 1 bereikt	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *	39% * (26.5 – 57.1)	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *	58% * (43.4 – 76.3)
Lange termijn: 24 weken						
≥PASI 75-respons	40% * (17.6 – 89.9)	68% * (49.5 – 92.4)	56% * (45.1 – 69.8)	78.6% * (51.7 – 100)	77% * (60.3 – 97.8)	Niet beschikbaar, lijkt iets af te nemen ten opzichte van inductie [Langley 2014]
≥PASI 90-respons	15% * (2.0 – 100)	42% * (23.3 – 77.3)	30% * (18.0 – 49.1)	51% * (22.1 – 100)	52% * (32.1 – 83.7)	Niet beschikbaar, lijkt iets af te nemen ten opzichte van inductie [Langley 2014]
Volledige remissie (PGA 0 of PASI 100)	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *
PGA 0/ 1 (clear/ almost clear)	34% * (14.9 – 77.7)	60% * (43.8 – 82.0)	50% * (36.8 – 66.2)	70% * (45.0 – 100)	68% * (53.3 – 87.0)	Niet beschikbaar *
% patiënten met ten minste één ernstige bijwerking	0% * (no placebo data available)	3% * (0.6 – 16.7)	4% * (0.6 – 20.2)	5% * (1.6 – 17.8)	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *
% patiënten dat uitvalt uit de studie vanwege bijwerking	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *	4% * (0.8 – 16.7)	9% * (3.6 – 22.8)	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *
% patiënten die DLQI-score 0 of 1 bereikt	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *	47-76% ¹

Systemische therapie	Apremilast ^o	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Ustekinumab	Secukinumab
Overige aspecten						
TOA: tijd in weken tot 25% patiënten PASI 75-respons bereikt	Ongeveer 9 tot 11 weken (exacte getallen niet beschikbaar) [Papp 2015]	4,7 weken *	6,6 weken (2x50 mg /week) * 9,5 weken (1x50 mg/ week) *	3,8 weken (5 mg / kg) *	4,9 weken (45 mg) * 4,8 weken (90 mg) *	ongeveer 3 tot 4 weken (exacte getallen niet beschikbaar) [Langley 2014]
TOA: tijd in weken tot een 25% afname van de gemiddelde baseline PASI bereikt is	Ongeveer 2 tot 3 weken (exacte getallen niet beschikbaar) [Papp 2012, 2015]	1,9 weken*	2,9 weken (hoge dosis) * 3,5 weken (lage dosis) *	5 mg / kg: 1,6 weken *	Niet beschikbaar *	Niet beschikbaar *
Drug survival 1 jaar **	Niet beschikbaar	75% [Zweegers 2016] 79% (naïef) [Warren 2015] 75% [Gniadecki 2015] 75% (naïef) [Menter 2016] 84% (niet naïef) [Menting 2014]	76% [Zweegers 2016] 70% (naïef) [Warren 2015] 75% [Gniadecki 2015] 68% (naïef) [Menter 2016] 86% (niet naïef) [Menting 2014]	65% (naïef) [Warren 2015] 73% [Gniadecki 2015] 83% (naïef) [Menter 2016] 68% (niet naïef) [Menting 2014]	84% [Zweegers 2016], 89% (naïef) [Warren 2015] 84% [Gniadecki 2015] 95% (naïef) [Menter 2016] 84% (niet naïef) [Menting 2014]	Niet beschikbaar
Drug survival 3 jaar **	Niet beschikbaar	54% [Zweegers 2016] 57% [Gniadecki 2015] 58% (naïef) [Warren 2015] 55% (naïef) [Menter 2016]	49% [Zweegers 2016] 45% [Gniadecki 2015] 40% (naïef) [Warren 2015] 53% (naïef) [Menter 2016]	54% [Gniadecki 2015] 35% (naïef) [Warren 2015] 67% (naïef) [Menter 2016]	71% [Zweegers 2016] 73% [Gniadecki 2015]; 74% (naïef) [Warren 2015] 87% (naïef) [Menter 2016]	Niet beschikbaar
Drug survival 5 jaar **	Niet beschikbaar	41% [Zweegers 2016] 49% [Gniadecki 2015] 41% (naïef) [Menter 2016]	34% [Zweegers 2016] 34% [Gniadecki 2015] 49% (naïef) [Menter 2016]	41% [Gniadecki 2015] 53% (naïef) [Menter 2016]	61% [Zweegers 2016]	Niet beschikbaar
Effectiviteit op nagels	43.6% - 60.0% (wk 32) 53.5% - 64.3% (wk 52) *** [De Vries 2013]	29.5% (wk 24) 53.8% (wk 48)*** [De Vries 2013]	22.4% - 75.9% (wk 24) *** [De Vries 2013]	56,3% (week 24) 56.3% - 72,5% (wk 50) ***[De Vries 2013]	46.5% - 48.7% (wk 24) 68.6% (wk 52) ***[De Vries 2013]	19,1% - 46.1% (wk 12-16) *** [De Vries 2013]
Antistofvorming: Proportie patiënten met antistoffen	nvt	8.8-49%	0-18.3%	5.4-43.6%	7% (weinig gegevens beschikbaar)	Onbekend
Antistofvorming: Effect op kliniek (neutraliserend of niet-neutraliserend)	Onbekend	ja (neutraliserend)	nee (niet-neutraliserend)	ja (neutraliserend)	Onbekend ²	Onbekend ³
Teratogeniteit bij zwangerschap	Onbekend	Niet teratogeen	Niet teratogeen	Niet teratogeen	Onbekend	Onbekend

Systemische therapie	Apremilast ^o	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Ustekinumab	Secukinumab
Overige aspecten						
advies bij kinderwens	Staken behandeling. Anticonceptie wordt geadviseerd tot 4 weken na staken.	Staken behandeling. Anticonceptie wordt geadviseerd tot 5 maanden na staken.	Staken behandeling. Anticonceptie wordt geadviseerd tot 3 weken na staken. Voor vrouwen met een ernstige psoriasis, waarbij een biologic geïndiceerd is en de voordelen opwegen tegen de nadelen, zou eventueel overwogen kunnen worden om te starten met etanercept	Staken behandeling. Anticonceptie wordt geadviseerd tot 6 maanden na staken.	Staken behandeling. Anticonceptie wordt geadviseerd tot 15 weken na staken.	Staken behandeling. Anticonceptie wordt geadviseerd tot 20 weken na staken.
Gebruiksgemak (toedieningsvorm)	Oraal, 2 keer per dag	Subcutaan, 1 keer per 2 weken	Subcutaan, 1 of 2 keer per week (afhankelijk van dosering)	Infuus op week 0,2 en 6 en daarna gemiddeld om de 8 weken	Subcutaan, week 0, 4 en dan iedere 12 weken.	Subcutaan, week 1,2,3,4,5 en daarna 1 x per 4 weken
Kosten medicatie eerste jaar behandeling (inclusief oplaaddosering volgens label) [Chiu 2015]	2x30 mg/ dag: € 11.463	40 mg/ 2 weken: € 16.310	50 mg/ week: € 12.888 2x50 mg/ week: € 25.775	Op basis van een patiënt van 80 kg: € 19.089	45 mg/ 3 maanden: € 16.347 90 mg/ 3 maanden: € 16.355	300 mg/ maand: € 19.962

- Prijzen zijn variabel in de tijd en onderhevig aan veranderingen, voor de meest actuele kosten zie de website www.medicijnkosten.nl. De kosten weergegeven in deze tabel zijn de kosten voor het eerste jaar. Bij berekeningen is uitgegaan van het aantal injecties per jaar x de prijs per pen. Tenzij anders aangegeven is voor alle middelen uitgegaan van de geregistreerde dosering. Ook andere middelen (methotrexaat, fumaarzuur etc) moeten in acht worden genomen. Niet alle gegevens in deze tabel zijn rechtstreeks met elkaar vergelijkbaar. De gegevens komen uit verschillende studies die in verschillende tijdperken en populaties zijn uitgevoerd.
- °Apremilast is geen biologic maar een oraal immuunmodulerend middel.
- * Gegevens afkomstig uit de GRADE-analyse van deze richtlijn, zie bijlage 1A voor de Summary of Findings-tabellen van de verschillende middelen.
- **De weergegeven data van drug survival zijn afkomstig uit verschillende systematische reviews of database cohorten. De meeste drug survival percentages zijn geschat o.b.v. figuren, de echte waarde kan enigszins afwijken.
- ***Data gelimiteerd tot 16 (apremilast) en 12 (secukinumab) weken, naar verwachting zal effectiviteit toenemen bij langduriger gebruik, echter zijn deze data (nog) Niet beschikbaar
- **** Gebaseerd op de mean improvement in (een subtype) van de NAPS (apremilast, adalimumab, etanercept, infliximab) of composite fingernail score (secukinumab). Door het gebruik van verschillende meetinstrumenten en meetmomenten is onderlinge vergelijking maar zeer beperkt mogelijk.

1 Op basis van gegevens week 28

2 Recenter onderzoek laat mogelijk wel een (negatief) effect zien van antistofvorming op effectiviteit. [Chiu 2015]

3 In klinische onderzoeken naar psoriasis, PsA en spondylitis ankylopoetica ontwikkelde minder dan 1% van de met Secukinumab behandelde patiënten antilichamen tegen secukinumab bij maximaal 52 weken behandeling. Ongeveer de helft van de tijdens de behandeling gevormde antilichamen tegen het geneesmiddel waren neutraliserende antilichamen, maar dit ging niet gepaard met verlies van werkzaamheid of met farmacokinetische afwijkingen. [SmPC tekst secukinumab]

Referenties

- Chiu HY, Chu TW, Cheng YP, Tsai TF. The association between clinical response to ustekinumab and immunogenicity to ustekinumab and prior adalimumab, PLoS One 2015;10(11):e0142930. doi: 10.1371/journal.pone.0142930. eCollection 2015.
- Gniadecki R, et al. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. Br J Dermatol 2015;172(1):244-52.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis - Results of two phase 3 trials. New Engl J Med 2014;371(4):326-38.
- Menter A, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30(7):1148-58.
- Menting SP, et al. Drug survival is not significantly different between biologics in patients with psoriasis vulgaris: a single-centre database analysis. Br J Dermatol 2014;171(4):875-83.
- Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: A randomised controlled trial. Lancet 2012;380(9843):738-46.
- Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). J Am Acad Dermatol 2015;73(1):37-49.
- SmPC tekst secukinumab.
- Vries ACQ de, Bogaards NA, Hooft L, Velema M, Pasch M, Lebwohl M, Spuls PI. Prefinal update of cochrane systematic review on nail psoriasis. Interventions for nail psoriasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD007633. DOI: 10.1002 / 14651858.CD007633.pub2.
- Warren RB, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). J Invest Dermatol 2015;135(11):2632-40.
- www.medicijnkosten.nl geraadpleegd 7 juni 2016.
- Zweegers J, et al. Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-term drug-survival study from the BioCAPTURE registry. Br J Dermatol 2016;175(2):340-7.

Systemische therapieën

Methotrexaat (2017)

J.M.P.A. van den Reek, S.P. Menting, E.M.G.J. de Jong, Ph.I. Spuls

Uitgangsvragen systemische therapieën

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van methotrexaat (MTX) bij volwassen patiënten met chronische plaque type psoriasis?
- Moet een testdosis worden gebruikt?
- Wat is de hoogte van de startdosis?
- Welk doseringsschema moet worden gebruikt?
- Wanneer moet een dosisaanpassing worden uitgevoerd en wat is de maximum dosis?
- Welke dosis foliumzuur moet worden gebruikt?

Introductie

Methotrexaat (een foliumzuurantagonist) (MTX) wordt wereldwijd veelvuldig voorgeschreven voor de systemische behandeling van psoriasis sinds Gubner in 1951 het effect van foliumzuurantagonisten beschreef voor de behandeling van psoriasis. In 1971 is de behandeling reeds goedgekeurd door de FDA. MTX verhindert de reductie van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur, een essentiële stap bij de synthese van nucleïnezuren en bij de celdeling. Het exacte werkingsmechanisme is onbekend. De SmPC tekst (maart 2015) vermeldt dat MTX is geïndiceerd voor ernstige en gegeneraliseerde psoriasis vulgaris, vooral van het plaque type, bij volwassenen die niet voldoende behandeld kunnen worden met conventionele therapieën zoals topicale therapie, fototherapie, PUVA en acitretine. [SmPC tekst methotrexaat] De indicatie volgens de werkgroep is psoriasis, vooral van het chronische plaque type, bij volwassenen (en kinderen, zie hoofdstuk 'Psoriasis bij kinderen') die niet voldoende behandeld kunnen worden met topicale therapie en UVB.

Methotrexaat	
Registratie voor psoriasis	1971 (FDA)
Aanbevolen startdosis	-15 mg per week voor gezonde patiënten -7,5-10 mg per week bij oudere patiënten of bij patiënten met comorbiditeiten
Aanbevolen onderhoudsdosis	Dosis verhogen/ verlagen op basis van effectiviteit Maximum dosis 30 mg per week
TOA: tijd tot 25% van de patiënten een PASI 75-respons bereikt	TOA bij MTX 25 mg is 2,5 week [Dogra 2012] TOA bij 10 mg is 3,5 week [Dogra 2012] TOA bij MTX 7,5-mg is 12,2 weken. [Saurat 2008] <i>(er zijn geen data over TOA bij MTX 15 mg / week)</i>
Responspercentage na 16 weken	<i>Wanneer patiënten startten met 7,5 mg/ week, en er werd in de eerste 15 weken opgehoogd tot max. 25 mg / week werden de volgende PASI-percentages gevonden. [Saurat 2008]</i> PASI 75 in 35,5% PASI 90 in 13,6% <i>(94% van de patiënten kreeg \geq 15 mg/ week op week 12)</i> <i>Wanneer er direct gestart werd met 15 mg/ week (opgehoogd naar 20 mg bij ΔPASI < 25% op week 6) werden de volgende PASI-percentages gevonden: [Barker 2011]</i> PASI 75 in 41,9% PASI 90 in 19,1% <i>(Bij 25% van de patiënten is de dosis verhoogd naar 20 mg)</i>

Instructies voor gebruik

Voorafgaand aan de behandeling

- Anamnese en lichamelijk onderzoek naar inzicht behandelend arts.
- Beoordeling ziekte-ernst (ziekteactiviteitsmeting bij voorkeur PASI, evt. ook BSA/ PGA; aanwezigheid van artritis)
- Gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (zoals DLQI/ Skindex-29 of -17) (optioneel)
- Laboratoriumparameters (zie Tabel 18)
- X-thorax (uitgangsfoto in verband met eventuele MTX-pneumonitis)
- Anticonceptieve maatregelen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd (starten na de menstruatie), en ook bij mannen
- Controleer comedicaatie voor mogelijke interacties
- Bepaal de hoogte van de startdosis op basis van patiëntkarakteristieken
- Schrijf bij oraal gebruik alleen tabletten MTX van 2,5 mg voor om fouten in dosering te voorkomen en laat het in een enkele dosis per week innemen
- Check vaccinatiestatus en reden voor vaccinaties in toekomst (geen levend verzwakte vaccins tijdens MTX)
- Adviseer stop alcoholgebruik (ten minste geen alcohol op MTX-dagen)
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd

Tijdens behandeling

- Anamnese en lichamelijk onderzoek
- Objectieve beoordeling van de ziekte (PASI/ BSA/ PGA; artritis)
- Gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (zoals DLQI/ Skindex-29 of -17) (optioneel)
- Laboratoriumparameters (zie Tabel 18)
- Anticonceptie
- Controleer comedicaatie voor mogelijke interacties
- Pas het doseringsschema aan bij gastro-intestinale klachten (van enkele dosis naar Weinstein-schema of toediening per subcutane injectie), pas de dosis aan op basis van de kliniek (dosisverhoging en -verlaging), gebruik een maximum dosis van 30 mg MTX/ week
- 5 mg foliumzuur eenmaal per week, ten minste 24 uur na MT- inname indien dosis MTX < 15 mg per week. Bij een dosis \geq 15 mg MTX per week wordt de dosis foliumzuur verhoogd naar 10 mg per week, ten minste 24 uur na MTX-inname
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd

Na behandeling

Zowel mannen als vrouwen in de vruchtbare jaren dienen adequate anticonceptieve maatregelen te nemen tijdens gebruik en gedurende ten minste drie tot zes maanden na staken. [Farmacotherapeutisch kompas] In de EDF: "Women must not become pregnant and men must not father a child for at least three months thereafter". SmPC: "Women must not become pregnant during and at least 6 months after treatment with methotrexate and must therefore practise an effective form of contraception". Er bestaat dus geen eenduidig beleid hierover. De ene bron is iets strenger dan de ander, het advies is om één van deze genoemde bronnen te raadplegen en te volgen.

Tabel 18. Aanbevolen laboratoriumcontroles MTX bij psoriasis

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

Grenswaarden: Leukocyten $<3,0 \times 10^9/L$; Trombocyten $<100 \times 10^12/L$; ALAT en/of γ -GT $>2x$ de bovengrens van normaalwaarde \rightarrow overleg/verwijzen MDL arts; Bij stijging van serum creatinine $> 130\%$ boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en evt. de dosering aangepast te worden.

** Standaard bij intake. Verdere monitoring op indicatie.

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

§Uitsluiten (anamnestisch of testen)

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

NB. Bovenstaande tabel 18 werd in 2019 geuniformeerd met de NVDV richtlijnen Constitutioneel eczeem en Handeczeem.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

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

Relatieve contra-indicaties

- Nier- of leveraandoeningen
- Hepatitis B of C in de voorgeschiedenis
- Relevante lab-afwijkingen (met name nierfunctie, leverfunctie, bloedbeeld)
- Maligniteiten in de voorgeschiedenis
- Medicamenteuze interacties
- Comorbiditeit (diabetes mellitus, obesitas)
- Twijfelachtige instrueerbaarheid van patiënt
- MTX dient vanwege verhoogd risico op toxiciteit (tijdelijk) gestaakt te worden bij ernstige uitdroging door diarree en/ of aanhoudend (>1 dag) braken.
- Vaccinatie met levend verzwakte vaccins.

Bijwerkingen/veiligheid

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

Het risico op het ontwikkelen van leverfibrose of cirrose is beperkt wanneer goede screening en monitoring worden verricht. [Maybury (a) 2014] Psoriasispatiënten hebben vaak andere risicofactoren voor leverziekte, zoals het metabool syndroom, obesitas, diabetes en alcoholgebruik. [Brenaut 2013, Danielsen 2015, Dawwas 2014, Miller 2014, Ryan 2015] Deze factoren vergroten het risico van hepatotoxiciteit. [Dawwas 2014] Het bewijs dat cumulatieve MTX-dosis invloed heeft op het risico van hepatotoxiciteit is discutabel. [Maybury (b) 2014]

In recente publicaties wordt er een wisselend, maar lager aantal gevallen van leverfibrose tijdens MTX-behandeling gerapporteerd dan in eerdere decennia. [Ashton 1982, Berends 2006, Boffa 1995, Conway 2015, Dahl 1971, Dawwas 2014, Malatjalian 1996, Maybury (a) 2014, Nyfors 1977, Yeo 2013] Mogelijk hangt dit samen met minder blootstelling aan arseen, vitamine A-zuurderivaten en alcohol. [Zachariae 2005] In een Nederlands cohort, waarin 125 patiënten gedurende een mediane periode van 228 weken werden behandeld met een gemiddelde cumulatieve dosis van 2113 mg (range 180-20235 mg) werden in totaal 278 leverbiopten genomen. Hierbij bleek 2% van de leverbiopten een Roenigk graad IIIb op te leveren en nogmaals 2% een Roenigk graad IV, overeenkomend met respectievelijk matige / ernstige fibrose en cirrose. [Berends 2006]

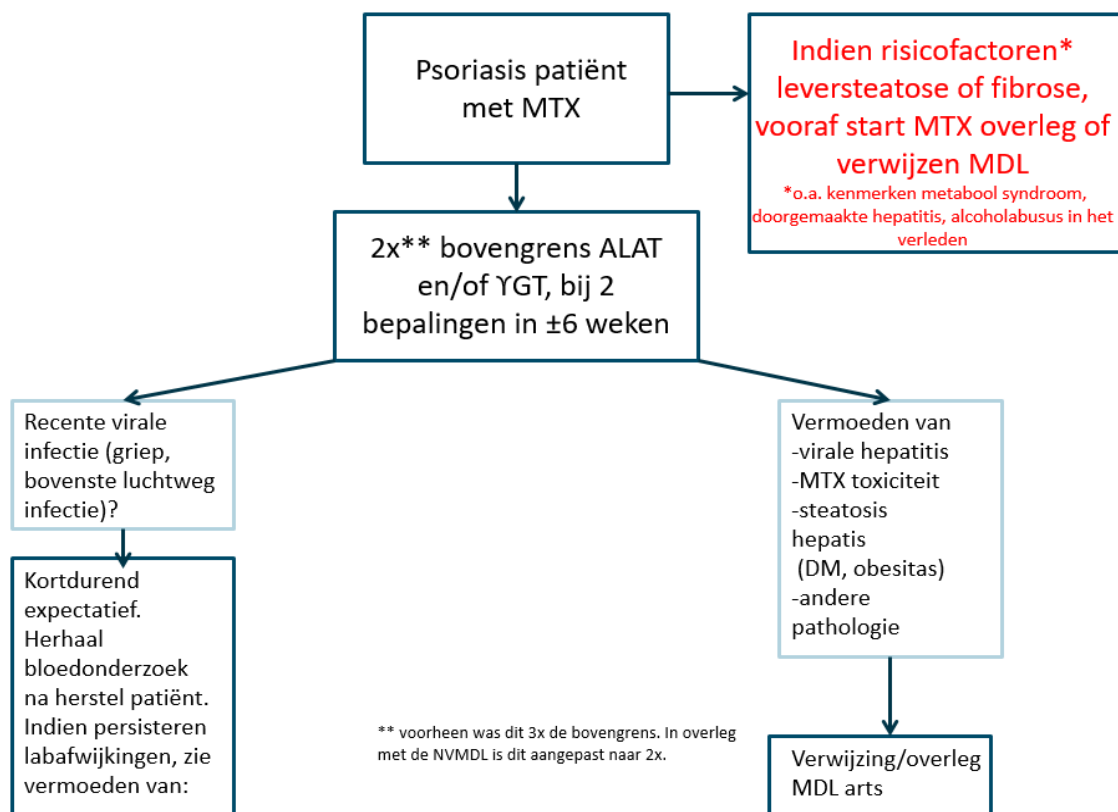
Om de ontwikkeling van leverfibrose te monitoren, hebben veel ziekenhuizen de laatste jaren het monitoren van procollageen type III N-terminaal peptide (PIIINP) in serum gebruikt als alternatief voor periodieke leverbiopsieën. In een nog niet gepubliceerd onderzoek in een Nederlands cohort (n = 183), waarin PIIINP-metingen in drie Nederlandse ziekenhuizen werden geëvalueerd, bleek dat ongeveer 78% van de patiënten normale PIIINP-series hadden. Het aantal geïdentificeerde mensen met hoog PIIINP ($3 \times > 4,2 \text{ mcg} / \text{L}$, $2 \times > 8 \text{ mcg} / \text{L}$ of $1 \times > 10 \text{ mcg} / \text{L}$) én leverfibrose was laag in de kleine groep die leverbiopsieën had ondergaan (n = 1, 0,5%). Daarnaast hadden twee patiënten mogelijk leverfibrose aangetoond met een fibroscan. Het aantal gevallen van steatose was erg hoog in de groep met hoog PIIINP, maar ook aanwezig in de groep met normaal PIIINP. Conclusie van de studie is dat niet alleen MTX maar ook andere risicofactoren voor leverschade belangrijk zijn bij psoriasispatiënten, zoals steatosis hepatis en metabool syndroom. PIIINP-monitoring is minder relevant in deze context.

In consensus met de NVMDL (Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen) wordt als nieuwe richtlijn vastgesteld:

- PIIINP-monitoring wordt niet meer geadviseerd.
- Monitoring ALAT, γ GT (frequentie en afkapwaarden zie Tabel 18)
- Verwijzing naar MDL bij significante afwijkingen hiervan (zie Tabel 18 en Flowchart figuur 3).

Afhankelijk van het ziekenhuis zou gekozen kunnen worden voor echo en / of fibroscan via de MDL-arts. Fibroscan i.c.m. een echo geeft een goed beeld of er aanwijzingen zijn voor leverfibrose of andere pathologie.

Figuur 3. Wanneer een psoriasispatiënt met MTX verwijzen naar de MDL-arts



Indien er een leverbiopsie door de MDL-arts wordt afgenomen, volgt in onderstaande tabel een indeling van de pathologische classificatie en het te volgen beleid (Tabel 19).

Tabel 19. Roenigk-graden en consequenties [Aithal 2004]

Bijzonderheden
Roenigk-classificatie histologie leverbiopsie:
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 leverbiopsie na 6 maanden
Graad IIIB en IV: staken MTX

Pancytopenie: feitelijk is beenmergsuppressie de belangrijkste doodsoorzaak gerelateerd aan MTX. Het informeren van patiënten over de vroege symptomen van pancytopenie (droge hoest, misselijkheid, koorts, kortademigheid, cyanose, stomatitis/ orale afwijkingen, en bloedingen) kan vroegtijdige opsporing helpen. Het wordt ook geadviseerd alleen tabletten van 2,5 mg voor te schrijven, om medicatiefouten (overdosering) te voorkomen.

Hypoalbuminemie en verminderde nierfunctie verhogen het risico op bijwerkingen. Extra aandacht moet worden gegeven bij de behandeling van geriatrische patiënten. Bij hen moet meestal lager gedoseerd worden en moet de nierfunctie regelmatig gecontroleerd worden.

Tabel 20. Overzicht van belangrijke bijwerkingen (gebaseerd op SmPC tekst)

Zeer vaak	Verlies van eetlust, nausea, braken, buikpijn, inflammatie en ulceratie van de slijmvliezen van mond en keel, stijging van leverenzymen (ALAT, [GPT], ASAT, [GOT], alkalisch fosfatase en bilirubine)
Vaak	Diarree, exantheem, erytheem, jeuk, pulmonale complicaties te wijten aan interstitiële alveolitis/ pneumonitis en gerelateerde sterfgevallen

Voor een uitgebreid overzicht van mogelijke bijwerkingen, zie SmPC tekst. [SmPC methotrexaat 2015]

Dosering (gebaseerd op Menting) [Menting 2015]

Introductie

Omdat MTX werd geregistreerd voor de behandeling van psoriasis voordat RCTs werden gebruikt om de effectiviteit van een medicijn aan te tonen, zijn er geen grote studies uitgevoerd waarin de dosering werd onderzocht. Waarschijnlijk komt het hierdoor dat er in de praktijk een grote variabiliteit in de dosering van MTX bij de behandeling van psoriasis bestaat.

Wetenschappelijke onderbouwing

Een systematisch literatuuronderzoek naar RCTs, richtlijnen, systematic reviews en consensus meeting reports over de behandeling van psoriasis met MTX is uitgevoerd. [Mentin 2015] Op basis hiervan geven we advies over het gebruik van een testdosis, de hoogte van de startdosis, het doseringsschema, dosisaanpassingen en het gebruik van foliumzuur.

Het literatuuronderzoek naar RCTs werd uitgevoerd in MEDLINE (OVID), Embase(OVID), de Cochrane Library en PubMed in september 2013. TRIP en National Guideline Clearinghouse werden ook doorzocht voor richtlijnen en consensus meeting reports. Dit werd aangevuld door richtlijnen die bekend zijn bij de auteurs. In februari 2016 is de search geüpdatet. Dit gaf geen artikelen die voor deze richtlijn nuttig zijn.

De search voor RCTs gaf 870 hits waaruit 23 RCTs konden worden geïnccludeerd. In totaal werden 7 richtlijnen, 1 systematic review en 2 expertmeetings geïnccludeerd.

Samenvatting van de literatuur

Een **testdosis** wordt gebruikt om evt. direct optredende zeldzame bijwerkingen, zoals myelosuppressie te detecteren. In een minderheid van RCTs wordt genoemd dat een testdosis wordt gebruikt (2,5-5 mg) [Fallah 2011, Ho 2010,], echter vaak wordt het niet genoemd. In de EDF- guideline uit 2009 [Pathirana 2009] en in de National Psoriasis Foundation Consensus Conference 2009 [Kalb 2009] wordt een testdosis aanbevolen bij specifieke patiënten, bijvoorbeeld ouderen of patiënten met een slechte nierfunctie. In de meest recente EDF- guideline (2015) wordt een testdosis niet genoemd.

Aanbevelingen

Op basis van expertopinie adviseren we een testdosis achterwege te laten. Wel adviseren we de startdosis aan te passen bij specifieke patiënten, bijvoorbeeld ouderen of patiënten met comorbiditeiten zoals een slechte nierfunctie (zie hieronder).

De **startdosis** gebruikt in RCTs varieert van 5 [Fallah 2011] tot 25 mg/ week [Dogra 2012]. RCTs tonen aan dat starten met 15 mg MTX/ week [Barker 2011, Heydendael 2003] of snel opbouwen naar 15 mg MTX / week [Reich 2011] leidt tot een hoger aantal die PASI 75 halen dan wanneer gestart wordt met 5 mg MTX / week [Fallah 2011] of 7,5 mg MTX / week [Saurat 2008] en langzaam wordt opgehoogd. De veiligheid van starten met 15 mg MTX / week wordt geïllustreerd in de studie van Barker et al. [Barker 2011] Hierin leidt starten met

15 mg MTX / week niet tot meer bijwerkingen dan in de studie van Saurat et al. [Saurat 2008] waar gestart wordt met 7,5 mg MTX / week en langzaam wordt opgehoogd naar 15 mg MTX / week. In een systematische review van Nast et al. wordt gerapporteerd dat met ≥ 15 mg MTX / week sneller effect wordt behaald in vergelijking met een dosis van < 15 mg MTX / week. [Nast 2013] Het dient benadrukt te worden dat patiënten in RCTs vaak jonge patiënten zijn met weinig comorbiditeit in vergelijking met de patiënten in de dagelijkse praktijk. Bij het kiezen van een startdosis dient rekening gehouden te worden met de leeftijd, nierfunctie en andere comorbiditeiten van de patiënt. Op basis van expertopinie adviseren we na de eerste dosis MTX een lab-controle binnen 1-2 weken.

Aanbevelingen

Op basis van expertopinie adviseren we een startdosis van 15 mg MTX / week voor gezonde, jonge patiënten. Bij oudere patiënten of bij patiënten met comorbiditeiten kan een startdosis van 7,5-10 mg MTX / week worden gegeven. Bij een matig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring 20-50 ml / min), de dosering aanpassen tot 50% van de normale dosis. Na de startdosis wordt na 1-2 weken lab-controle geadviseerd.

Er zijn twee vaak gebruikte MTX **doseringschema's**: één wekelijkse dosis, of één dosis verdeeld over drie gelijke doses, ieder twaalf uur na elkaar ingenomen (Weinstein-schema). Er wordt gerapporteerd dat inname in Weinstein-schema minder (gastro-intestinale) bijwerkingen geeft, echter het bewijs hiervoor is laag. [Kalb 2009]

Aanbevelingen

Op basis van expertopinie adviseren we inname in één wekelijkse orale dosis daar dit de therapietrouw vergroot. Bij gastro-intestinale klachten kan inname volgens het Weinstein-schema of via injecties worden overwogen. Om vergissing in dosering te voorkomen wordt geadviseerd alleen tabletten van 2,5 mg MTX voor te schrijven.

Een **dosisaanpassing** dient geïndividualiseerd per patiënt te worden uitgevoerd. In een Europees consensus meeting report (2014) wordt genoemd dat, indien een patiënt onvoldoende respons heeft van 15 mg MTX / week op week 8, de dosis verhoogd kan worden naar 20 mg MTX / week. [Mrowietz 2014] Het resultaat van een dosisverhoging wordt verwacht na 4 tot 8 weken [Kalb 2009]. In de Nederlandse richtlijn psoriasis 2011 werd een **maximum dosis** van 30 mg / week geadviseerd, echter in een studie van Saurat et al. [Saurat 2011] wordt geobserveerd dat een ophoging van 20 naar 25 mg MTX / week na 12 weken behandeling weinig effect heeft in patiënten die PASI 50 niet gehaald hebben.

Aanbevelingen

Op basis van expertopinie adviseren we een dosisophoging van 15 naar 20 mg MTX / week op week 9 of 10 indien onvoldoende respons wordt bereikt (PASI < 75) (week 9 of 10 omdat dit een moment is dat er laboratoriumcontroles worden uitgevoerd). Tevens adviseren we een maximum dosis van 30 mg MTX / week. Het advies is om daarna 6 weken na ophoging van de dosering lab-controle te doen en daarna 1x per 3 maanden.

Het gebruik van **foliumzuur** wordt geadviseerd om bijwerkingen te voorkomen [Al-Dabagh 2013], echter over de dosis bestaat geen consensus. In een meta-analyse waarin studies geïnccludeerd werden die rapporteerden over reumatoïde artritis-patiënten behandeld met MTX werd geconcludeerd dat foliumzuur het risico op gastro-intestinale bijwerkingen, stijging van transaminasen en op stoppen met de behandeling verlaagt. [Shea 2013] Alleen studies waarin ≤ 7 mg foliumzuur / week werd gebruikt werden geïnccludeerd. Het gebruik van foliumzuur had in deze meta-analyse geen significant effect op afname van effectiviteit. Binnen de Nederlandse Richtlijn voor Reumatologie (update 2011) wordt geadviseerd 5 mg

foliumzuur te geven bij een dosis <15 mg MTX / week. Bij een dosis \geq 15 mg MTX / week wordt geadviseerd 10 mg foliumzuur te geven. In beide gevallen 24 uur na inname van MTX.

Aanbevelingen

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

Medicatie-interacties

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

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

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

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

Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

De klinische manifestaties van acute toxiciteit van MTX-overdosering zijn o.a.: beenmergssuppressie, mucosale ulcera (met name van de orale mucosa) en zelden, cutane necrolyse. De laatstgenoemde complicatie wordt ook af en toe gezien bij patiënten met zeer actieve, uitgebreide psoriasis wanneer de dosis MTX te snel wordt opgehoogd. Relatieve overdosering wordt meestal uitgelokt door factoren die interfereren met de renale uitscheiding van MTX of door medicamenteuze interacties.

Folinezuur is de via reductie gevormde, werkzame metaboliet van foliumzuur, die na intracellulair metabolisme, kan functioneren in nucleïnezuursynthese. Het kan daardoor de werking van MTX omzeilen. Wanneer het interval tussen de toediening van MTX en het geven van foliumzuur of folinezuur toeneemt, neemt de effectiviteit ervan als een antidotum voor hematologische toxiciteit af.

Maatregelen bij overdosering

- Indien mogelijk; meet serumspiegels van MTX en pas de dosis folinezuur aan zoals aangegeven in het volgende schema (Tabel 22)

- Geef direct folinezuur (calciumleucovorine) 20 mg (of 10 mg / m²) intraveneus of intramusculair.
 - Volgende doses moeten worden gegeven met intervallen van zes uur, parenteraal of oraal.

Tabel 22. Dosering folinezuur bij overdosering MTX

Serum MTX (M)	Parenteraal folinezuurdosis eenmaal per 6 uur (mg)
5x 10 ⁻⁷	20
1x10 ⁻⁶	100
2x10 ⁻⁶	200
>2x10 ⁻⁶	Verhoog proportioneel

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

Overige overwegingen

Op het recept dient vermeld te worden dat het om een wekelijkse inname gaat. Tevens dient de indicatie (psoriasis) vermeld te worden in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg. De bloedwaarden dienen regelmatig gecontroleerd te worden (tabel 18). Alcoholconsumptie, obesitas, hepatitis en diabetes mellitus geven een verhoogd risico op hepatotoxiciteit en leefstijladvies is hierbij belangrijk. Speciale zorg voor de behandeling van ouderen en patiënten met verminderde nierfunctie is van belang, aangezien bij hen meestal lager gedoseerd moet worden en de nierfunctie regelmatig gecontroleerd moet worden.

Tabletten evenals subcutane injecties kunnen gebruikt worden. Bij bijwerkingen bij tabletgebruik (gastro-intestinaal) kan evt. op subcutane injecties overgegaan worden.

De snelheid van respons is dosisafhankelijk, de tijd totdat 25% een PASI 75 bereikt, varieert tussen 3-12 weken. Vergeleken met sommige biologics heeft MTX een korte halfwaardetijd, gemiddeld 6-7 uur (range 3-17 uur). Bij patiënten met een derde distributieruimte (bijv. ascites, pleurale effusie) is dit tot 4x verlengd.

Laboratoriumcontroles wijken in enige mate af van de EDF- guideline. [Nast 2015] De belangrijkste discrepantie is dat wij, in overleg met de Nederlandse Vereniging voor Maag, Darm en Leverartsen (NVMDL), het routinematig monitoren van PIIINP niet meer adviseren. Wij hebben een alternatief schema opgesteld om patiënten te screenen op hepatotoxiciteit van MTX (tabel 18).

Kwaliteit van bewijs

J.M.P.A. van den Reek, S.P. Menting, E.M.G.J. de Jong, Ph.I. Spuls
(gebaseerd op Jacobs, Rosumeck, EDF guideline psoriasis 2015)

Acht studies waarin MTX geëvalueerd was, werden geïncludeerd in het evidencebased assessment. [Barker 2011, Chladek 2002, Dogra 2012, Fallah 2011, Flystrom 2008, Heydendael 2003, Ho 2010, Revicki 2008, Saurat 2008] Een samenvatting van de bevindingen is te vinden in bijlage 1A (methotrexaat).

MTX versus placebo [Ho 2010, Revicki 2008, Saurat 2008]

MTX is superieur aan placebo op basis van PASI 75 (matige kwaliteit), absolute PASI-reductie (hoge kwaliteit), de uiteindelijke PASI-score (zeer lage kwaliteit van bewijs) en PGA 'clear / almost clear' (hoge kwaliteit) voor inductietherapie, maar ook voor PASI 75 (lage kwaliteit van bewijs) en laatste PASI-score (zeer lage kwaliteit van bewijs) voor langdurige therapie. MTX had ook een statistisch significante superioriteit voor absolute DLQI-reductie (matige kwaliteit) bij inductietherapie, maar dit effect was slechts klein. Er werden geen statistische verschillen gevonden voor PASI 90 (matige kwaliteit) en PGA 'clear' bij inductietherapie (matige kwaliteit).

Geen statistisch verschil werd gevonden voor het stoppen van MTX wegens bijwerkingen (matige kwaliteit), patiënten met ten minste één bijwerking (hoge kwaliteit), en patiënten met ten minste één ernstige bijwerking (matige kwaliteit) bij inductietherapie.

Een hoger risico op bijwerkingen bij langdurige MTX-behandeling werd waargenomen, maar deze bevinding was niet statistisch significant (zeer lage kwaliteit van bewijs). Er was geen statistisch significant hoger risico op ten minste één bijwerking bij langdurige MTX-behandeling t.o.v. placebo.

MTX in verschillende doseringen

MTX 25 mg vs. MTX 10 mg [Dogra 2012]

MTX 25 mg is superieur aan MTX 10 mg in de inductiefase, gebaseerd op laatste PASI-score (lage kwaliteit van bewijs) en PGA 'clear' (matige kwaliteit), maar geen verschil werd gezien voor PASI 75 (lage kwaliteit van bewijs). Er werd geen significant verschil gevonden voor stoppen vanwege bijwerkingen (lage kwaliteit van bewijs). Bij de hoge dosering werd iets sneller effectiviteit behaald dan bij de lage dosering (zeer lage kwaliteit van bewijs).

MTX 15 mg vs. MTX 7,5 mg [Chladek 2002]

Er werd geen verschil gevonden tussen MTX 15 mg en MTX 7,5 mg voor absolute PASI-reductie (zeer lage kwaliteit van bewijs). Er was geen verschil tussen stoppen vanwege bijwerkingen met nul bijwerkingen voor beide doseringen (zeer lage kwaliteit van bewijs).

MTX versus andere geïnccludeerde behandelingen

MTX vs. Cyclosporine

Zie hoofdstuk 'Methotrexaat'.

MTX vs. fumaraten

Zie hoofdstuk 'Fumaraten'.

MTX vs. Adalimumab [Revicki 2008]

MTX is inferieur aan adalimumab wat betreft inductietherapie op basis van PASI 75 (hoge kwaliteit), PASI 90 (hoge kwaliteit), absolute PASI-reductie (hoge kwaliteit), PGA 'clear' (matige kwaliteit), PGA 'clear / almost clear' (hoge kwaliteit), en absolute DLQI-reductie (matige kwaliteit). Er lijkt een hoger risico van stoppen vanwege bijwerkingen voor MTX in de inductiefase te zijn, maar dit verschil was niet statistisch significant (matige kwaliteit). Geen verschillen werden gevonden voor patiënten met ten minste één bijwerking (hoge kwaliteit) en patiënten met ten minste één ernstige bijwerking (matige kwaliteit). Adalimumab toont een snellere TOA dan MTX (tijd totdat 25% van de patiënten een PASI 75 bereiken was 4,2 weken voor adalimumab en 12,2 weken voor MTX) (lage kwaliteit van bewijs).

MTX vs. Infliximab [Barker 2011]

MTX is inferieur aan infliximab wat betreft inductie- en langdurige therapie op basis van PASI 75, PASI 90 en PGA 'clear / almost clear' (matige kwaliteit voor alle uitkomsten). MTX heeft een lager risico op ten minste één ernstige bijwerking (lage kwaliteit van bewijs) en voor stoppen door bijwerkingen (matig kwaliteit) bij inductietherapie.

Er lijken geen verschillen te bestaan tussen beide middelen in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (matige kwaliteit). Tijd tot effectiviteit was langer voor MTX dan voor infliximab (tijd totdat 25% van de patiënten een PASI 75 bereiken was 3,5 weken voor infliximab en 9,5 weken voor MTX) (zeer lage kwaliteit van bewijs).

Conclusies

MTX versus placebo [Ho 2010, Revicki 2008, Saurat 2008]

Inductietherapie – effectiviteit

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten bereiken een PASI 75-respons met MTX vergeleken met placebo (35,5% versus 18,9%).</p> <p><i>Saurat 2008</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Niet significant meer patiënten bereikten PASI 90-respons met MTX in vergelijking met placebo (13,6% versus 11,3%).</p> <p><i>Saurat 2008</i></p>
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: uiteindelijke PASI-score na inductietherapie</i></p> <p>De gemiddelde PASI (uiteindelijke score) lag 7,77 lager bij MTX dan bij placebo (significant verschil).</p> <p><i>Ho 2010</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: absolute reductie PASI-score na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>De gemiddelde PASI-reductie is 6,3 hoger bij MTX dan bij placebo (significant verschil).</p> <p><i>Saurat 2008</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: volledige remissie (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het behalen van PGA 'clear' bij MTX in vergelijking met placebo (7,3% versus 1,9%).</p> <p><i>Saurat 2008</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na inductie (cruciaal)</i></p>

	<p>Significant meer patiënten bereikten een PGA 'clear / almost clear' met MTX in vergelijking met placebo (30% versus 11,3%).</p> <p><i>Saurat 2008</i></p>
--	--

Inductietherapie – veiligheid

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat stopt door het optreden van bijwerkingen bij MTX in vergelijking met placebo (5,5% versus 1,9%).</p> <p><i>Saurat 2008</i></p>
-------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het optreden van ten minste 1 bijwerking bij MTX in vergelijking met placebo (80,9% versus 79,2%).</p> <p><i>Saurat 2008</i></p>
------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het optreden van ten minste één ernstige bijwerking bij MTX in vergelijking met placebo (0,91% versus 1,9%).</p> <p><i>Saurat 2008</i></p>
-------	---

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: absolute reductie in DLQI-score na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>De absolute reductie in DLQI bij MTX is hoger dan bij placebo (MTX t.o.v. placebo: 2,3 DLQI-punten).</p> <p><i>Revicki 2008</i></p>
-------	---

Langetermijntherapie – effectiviteit

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant minder patiënten bereiken een PASI 75-respons met MTX vergeleken met infliximab (30,7% versus 76,9%).</p> <p><i>Barker 2011</i></p>
-------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Significant minder patiënten bereiken een PASI 90-respons met MTX vergeleken met infliximab (14,9% versus 51,0%).</p> <p><i>Barker 2011</i></p>
-------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant minder patiënten bereikten een PGA 'clear / almost clear' met MTX vergeleken met infliximab (27,9% versus 73,0%).</p> <p><i>Barker 2011</i></p>
-------	--

Langetermijntherapie – veiligheid

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant* verschil in het optreden van ten minste één bijwerking bij MTX in vergelijking met placebo (63,2% versus 29,4%).</p> <p><i>Ho 2010</i></p> <p><i>*P-waarde 0,07, het viel de werkgroep op dat er wel grote absolute verschillen zijn; dit is mogelijk veroorzaakt door het beperkte aantal patiënten.</i></p>
-----------	--

MTX 25 mg versus MTX 10 mg [Dogra 2012]

Inductietherapie – effectiviteit

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant* verschil tussen MTX 25 mg en MTX 10 mg in het aantal patiënten dat een PASI 75-respons bereikt (92,3% versus 72,0%).</p> <p><i>Dogra 2012</i></p> <p><i>*P-waarde 0,07, het viel de werkgroep op dat er wel grote absolute verschillen zijn; dit is mogelijk veroorzaakt door het beperkte aantal patiënten.</i></p>
------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: uiteindelijke PASI-score na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>De gemiddelde PASI (uiteindelijke score) is 1,67 lager bij MTX 25 mg dan bij MTX 10 mg (significant verschil).</p> <p><i>Dogra 2012</i></p>
------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: volledige remissie (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') na inductietherapie (belangrijk)</i></p>
-------	--

	<p>Significant meer patiënten bereiken een volledige remissie (PGA 'clear') met MTX 25 mg ten opzichte van MTX 10 mg (69,0% versus 30,0%).</p> <p><i>Dogra 2012</i></p>
--	---

Inductietherapie – veiligheid

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat stopt door een bijwerking bij MTX 25 mg in vergelijking met MTX 10 mg (10% versus 3,3%).</p> <p><i>Dogra 2012</i></p>
------	--

Overige uitkomsten

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: time until onset of action (TOA): tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt (belangrijk)</i></p> <p>TOA (PASI 75) bij MTX 25 mg is 2,5 week, TOA (PASI 75) bij 10 mg is 3,5 week.</p> <p><i>Dogra 2012</i></p>
-----------	--

MTX 15 mg versus MTX 7,5 mg [Chladek 2002]

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: absolute reductie PASI-score na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Absolute PASI-reductie bij MTX 15 mg is 1,9 lager in vergelijking met MTX 7,5 mg.</p> <p><i>Chladek 2002</i></p>
-----------	---

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met MTX vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Deze uitkomstmaat was niet te schatten omdat er in beide groepen geen bijwerkingen, die reden tot stop waren, waren opgetreden.</p> <p><i>Chladek 2002</i></p>
-----------	---

MTX 7,5-25 mg versus adalimumab 80 mg / 40 mg om de week [Revicki 2008, Saurat 2008] Inductietherapie – effectiviteit

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten bereiken een PASI 75-respons met adalimumab vergeleken met MTX 7,5-25 mg (79,6% versus 35,5%).</p> <p><i>Saurat 2008</i></p>
------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Significant meer patiënten bereiken een PASI 90-respons met adalimumab vergeleken met MTX 7,5-25 mg (50,9% versus 13,6%).</p> <p>Saurat 2008</p>
------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: uiteindelijke PASI-reductie na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>De gemiddelde PASI (uiteindelijke score) reductie is 5,8 hoger bij adalimumab in vergelijking met MTX 7,5-25 mg.</p> <p>Saurat 2008</p>
------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: volledige remissie (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Significant meer patiënten bereikten volledige remissie (PGA 'clear') met adalimumab vergeleken met MTX 7,5-25 mg (16,7% versus 7,3%).</p> <p>Saurat 2008</p>
-------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear' / 'almost clear') na inductie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten bereikten een PGA 'clear / almost clear' met adalimumab vergeleken met MTX 7,5-25 mg (73,1% versus 30,0%).</p> <p>Saurat 2008</p>
------	---

Inductietherapie – veiligheid

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat stopt door bijwerkingen tussen adalimumab en MTX 7,5-25 mg (0,9% versus 5,4%).</p> <p>Saurat 2008</p>
-------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het optreden van ten minste één bijwerking tussen adalimumab en MTX 7,5-25 mg (73,8% versus 80,9%).</p> <p>Saurat 2008</p>
------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het optreden van ten minste één ernstige bijwerking tussen adalimumab en MTX 7,5-25 mg (1,9% versus 0,9%).</p>
-------	---

	<i>Saurat 2008</i>
--	--------------------

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

	<i>Uitkomstmaat: absolute reductie DLQI-score na inductietherapie (belangrijk)</i>
Matig	De absolute reductie in DLQI bij adalimumab is 3,4 hoger in vergelijking met MTX 7,5-25 mg.
	<i>Revicki 2008</i>

Overige uitkomsten

	<i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt (belangrijk)</i>
Laag	TOA (PASI 75) bij adalimumab is 4,2 weken, TOA (PASI 75) bij MTX 7,5-25 mg is 12,2 weken.
	<i>Saurat 2008</i>

	<i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot een 25% afname van de gemiddelde baseline PASI-score is bereikt (belangrijk)</i>
Laag	TOA (initiële PASI) bij adalimumab is 1,6 weken, TOA (initiële PASI) bij MTX 7,5-25 mg is 4,9 weken.
	<i>Saurat 2008</i>

MTX 15-20 mg per week versus infliximab 5 mg / kg [Barker 2011]

Inductietherapie – effectiviteit

	<i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i>
Matig	Significant minder patiënten bereikten een PASI 75-respons met MTX vergeleken met infliximab (41,8% versus 80,0%).
	<i>Barker 2011</i>
	<i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na inductietherapie (belangrijk)</i>
Matig	Significant minder patiënten bereikten een PASI 90-respons met MTX vergeleken met infliximab (19,1% versus 54,5%).
	<i>Barker 2011</i>
	<i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na inductie (cruciaal)</i>
Matig	

	<p>Significant minder patiënten bereiken een PGA 'clear / almost clear' met MTX vergeleken met infliximab (38,1% versus 76,0%).</p> <p><i>Barker 2011</i></p>
--	---

Inductietherapie – veiligheid

	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p>
Matig	<p>Er is geen significant verschil in het optreden van ten minste één bijwerking tussen MTX en infliximab (64,5% versus 64,4%).</p> <p><i>Barker 2011</i></p>

	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste een ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p>
Laag	<p>Er is geen significant verschil in het optreden van ten minste één ernstige bijwerking tussen MTX en infliximab (1,9% versus 5,5%).</p> <p><i>Barker 2011</i></p>

Langetermijntherapie – effectiviteit

	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p>
Matig	<p>Significant minder patiënten bereiken een PASI 75-respons met MTX vergeleken met infliximab (30,7% versus 76,9%).</p> <p><i>Barker 2011</i></p>

	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p>
Matig	<p>Significant minder patiënten bereiken een PASI 90-respons met MTX vergeleken met infliximab (14,9% versus 51,0%).</p> <p><i>Barker 2011</i></p>

	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p>
Matig	<p>Significant minder patiënten bereiken een PGA 'clear / almost clear' met MTX vergeleken met infliximab (27,9% versus 73,0%).</p> <p><i>Barker 2011</i></p>

Overige uitkomsten

	<i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt (belangrijk)</i>
Zeer laag	TOA (PASI 75) bij MTX is 9,5 week; TOA (PASI 75) bij infliximab is 3,5 week. <i>Barker 2011</i>

Aanbevelingen

Op basis van expertopinie adviseren we een testdosis achterwege te laten. Wel adviseren we de startdosis aan te passen bij specifieke patiënten, bijvoorbeeld ouderen of patiënten met comorbiditeiten zoals een slechte nierfunctie (zie hieronder)

Op basis van expertopinie adviseren we een startdosis van 15 mg MTX / week voor gezonde, jonge patiënten. Bij oudere patiënten of bij patiënten met comorbiditeiten kan een startdosis van 7,5-10 mg MTX / week worden gegeven. Bij een matig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring 20–50 ml / min), de dosering aanpassen tot 50% van de normale dosis. Na de startdosis wordt na 1-2 weken lab-controle geadviseerd.

Op basis van expertopinie adviseren we inname in één wekelijkse orale dosis daar dit de therapietrouw vergroot. Bij gastro-intestinale klachten kan inname volgens het Weinstein-schema of via injecties worden overwogen. Om vergissing in dosering te voorkomen wordt geadviseerd alleen tabletten van 2,5 mg MTX voor te schrijven.

Op basis van expertopinie adviseren we een dosisophoging van 15 naar 20 mg MTX / week op week 9 of 10 indien onvoldoende respons wordt bereikt (PASI <75) (week 9 of 10 omdat dit een moment is dat er laboratoriumcontroles worden uitgevoerd). Tevens adviseren we een maximum dosis van 30 mg MTX / week.

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

Behandeling met MTX wordt aanbevolen als inductietherapie voor de behandeling van chronische plaque type psoriasis.	↑↑*
---	-----

Behandeling met MTX kan overwogen worden in een startdosis van 15 mg / week, met latere aanpassing op basis van effectiviteit (tot maximaal 30 mg / week). Bij ouderen en patiënten met comorbiditeiten dient voorzichtiger gedoseerd te worden.	↑*
--	----

Behandeling met MTX wordt aanbevolen als langetermijnbehandeling bij chronische plaque type psoriasis.	↑↑*
--	-----

*Sterkte van de aanbeveling.

Referenties

- Aithal GP, et al. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(4):391-9.
- Al-Dabagh A, et al. The effect of folate supplementation on methotrexate efficacy and toxicity in psoriasis patients and folic acid use by dermatologists in the USA. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(3):155-61.
- Ashton RE, Millward-Sadler GH, White JE. Complications in methotrexate treatment of psoriasis with particular reference to liver fibrosis. *J Invest Dermatol* 1982;79(4):229-32.
- Barker J, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol* 2011;165(5):1109-17.
- Berends MA, et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(5):805-11.
- Boffa MJ, et al. Sequential liver biopsies during long-term methotrexate treatment for psoriasis: a reappraisal. *Br J Dermatol* 1995;133(5):774-8.
- Brenaut E, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013. 27 Suppl 3:30-5.
- Chladek J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(2):147-56.
- Conway R, et al. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45(2):156-62.
- Dahl MG, Gregory MM, Scheuer PJ. Liver damage due to methotrexate in patients with psoriasis. *Br Med J.* 1971;1(5750):625-30.
- Danielsen K, et al. Elevated odds of metabolic syndrome in psoriasis: a population-based study of age and sex differences. *Br J Dermatol* 2015;172(2):419-27.
- Dawwas MF, Aithal GP. End-stage methotrexate-related liver disease is rare and associated with features of the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol* 2014;40(8):938-48.
- Dogra S, Krishna V, Kanwar AJ. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(7):729-34.
- Fallah Arani S, et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2011;164(4):855-61.
- Flytstrom I, et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158(1):116-21.
- Heydendael VM, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(7):658-65.
- Ho SG, Yeung CK, Chan HH. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(7):717-22.
- Kalb RE, et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(5):824-37.
- Malatjalian DA, et al. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatics: report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from obesity, diabetes and alcohol consumption during long term follow-up. *Can J Gastroenterol* 1996;10(6):369-75.
- Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, et al., Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*, 2014. 171(1):17-29.
- Maybury CM, Samarasekera E, Douiri A, et al., Diagnostic accuracy of noninvasive markers of liver fibrosis in patients with psoriasis taking methotrexate: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2014;170(6):1237-47.
- Menting SP, et al. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: A systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta Derm Venereol* 2016;96(10):23-8.
- Miller IM, et al. The association of metabolic syndrome and psoriasis: a population- and hospital-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(3):490-7.
- Mrowietz U, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(4):438-53.
- Nast A, et al. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *J Invest Dermatol* 2013;133(8):1963-70.

- Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(12):2277-94.
- Nyfors A. Liver biopsies from psoriatics related to methotrexate therapy. 3. Findings in post-methotrexate liver biopsies from 160 psoriatics. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1977;85(4):511-8.
- Pathirana D, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl 2:1-70.
- Reich K, et al. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2011;365(17):1586-96.
- Revicki D, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158(3):549-57.
- Ryan C, Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol Clin* 2015;33(1):41-55.
- Saurat JH, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158(3):558-66.
- Saurat JH, et al. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. *Br J Dermatol* 2011;165(2):399-406.
- Shea B, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD000951.
- SmPC Methotrexate. Summary of Product Characteristics. Sandoz BV. Almere. March 2015; Available from: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h28636.pdf>.
- Yeo CM, et al. Prevalence and risk factors of methotrexate hepatotoxicity in Asian patients with psoriasis. *World J Hepatol* 2013;5(5):275-80.
- Zachariae H. Have methotrexate-induced liver fibrosis and cirrhosis become rare? A matter for reappraisal of routine liver biopsies. *Dermatology* 2005;211(4):307-8.

Ciclosporine (2011)

Ph.I. Spuls, M. de Groot

Uitgangsvragen ciclosporine

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

Samenvatting

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

Introductie

Ciclosporine (oorspronkelijk omschreven als ciclosporine A) is een sterk waterafstotend, cyclisch polypeptide (vandaar het voorvoegsel 'cyclo' of 'ciclo') van elf aminozuren wat werd ontdekt in de vroege jaren zeventig in de sporen (vandaar het achtervoegsel 'spirin') van de schimmel *Tolypocladium inflatum* Gams. Het werd het eerst geïntroduceerd in de transplantatiegeneeskunde. Gebaseerd op de ervaringen op dat gebied, werden de effecten van ciclosporine ook onderzocht in andere immuungemedieerde ziekten. [Muller 1979] Ciclosporine wordt sinds 1979 gebruikt voor behandeling van chronische plaque type psoriasis en werd in 1993 goedgekeurd voor deze indicatie. De absorptie van ciclosporine in de oorspronkelijke bereiding, Sandimmune[®], is traag, onvolledig, moeilijk te berekenen en afhankelijk van intestinale galzuurniveaus. Tegenwoordig wordt de microformulering (Sandimmune Optoral[®] of Neoral[®]) meestal gebruikt. Deze formulering heeft een meer consistente absorptie die minder afhankelijk is van galproductie, waardoor de dosis beter correleert met bloedspiegels van ciclosporine. [Koo 1998] Ciclosporine wordt tegenwoordig vooral gebruikt als een kortetermijntherapie voor twee tot vier maanden; behandelingskuren kunnen met tussenpozen worden herhaald. Minder vaak wordt het gebruikt voor continue, langdurige therapie. Het advies is het niet langer te geven dan voor een achtereenvolgende periode van twee jaar. [EDF- guideline 2009]

Tabel 23. Overzichtstabel

Ciclosporine	
Registratie voor psoriasis	1993
Aanbevolen controles voorafgaand aan start behandeling	Hb, leuko's en leuko diff, trombo's, creatinine, ureum, urinezuur, leverenzymen (ALAT, ASAT), bilirubine, alkalische fosfatase, gamma GT, LDH, albumine, natrium, kalium, magnesium alleen bij spierkrampen, urinesediment, cholesterol / triglyceriden, zwangerschapstest, bloeddrukcontrole

Ciclosporine	
Aanbevolen startdoserings	2,5-3 (max. 5) mg / kg per dag (4-6 weken), bij geen verbetering stijgen naar 5 mg / kg / dag.
Aanbevolen onderhoudsdoserings	Dosisvermindering elke twee weken naar een onderhoudsdoserings van 0,5-3 mg / kg / dag, in 2 dosis verspreid. In geval van een recidief, dosering verhogen. Maximale totale duur van de therapie: 2 jaar [EDF-guideline 2009]
Klinisch significante respons te verwachten	na 4 weken
Responspercentage	De respons is dosisafhankelijk, na 8-16 weken met 3 mg / kg per dag; PASI 75 in ongeveer 50% na 8 weken
Absolute contra-indicaties [zie SmPC tekst]	Voorafgaande ernstige bijwerkingen of overgevoeligheid voor ciclosporine, slechte nierfunctie; ernstige leveraandoeningen, ernstige hypertensie; ernstige infecties; maligniteiten (actueel of in voorgeschiedenis, in het bijzonder hematologische of cutane maligniteiten, met uitzondering van het basaalcelcarcinoom), gelijktijdige PUVA-behandeling, gecontra-indiceerde comedatie, vaccinatie levend verzwakte vaccins, jicht.
Meest voorkomende bijwerkingen [zie SmPC tekst]	$\geq 1 / 100$ tot $< 1 / 10$: Nierinsufficiëntie (dosisafhankelijk), irreversibele nierschade (langdurige therapie), hypertensie; gingivahyperplasie, reversibele maag-darmklachten (dosisafhankelijk), tremor, vermoeidheid, hoofdpijn, branderig gevoel in handen en voeten, reversibel hyperlipidemieën (vooral in combinatie met systemische corticosteroiden), hypertrichose, gestoorde leverfuncties
Geneesmiddeleninteracties	Veel verschillende interacties; zie SmPC tekst en in de tekst onder geneesmiddeleninteracties
Bijzondere overwegingen	Verhoogd risico op lymfoproliferatieve ziekten bij transplantatiepatiënten. Verhoogd risico op plaveiselcelcarcinoom bij psoriasispatiënten na fotochemotherapie [Nijsten 2002]

Instructies voor gebruik

Voorafgaand aan de behandeling

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

- Influenzavaccinatie wordt aangeraden bij ciclosporine, qua vaccinatiebeleid komt er eind 2017 vanuit het RIVM in samenwerking met diverse specialismen een handleiding 'Landelijke adviezen voor vaccinatie bij inflammatoire aandoeningen'. Voor de meest up-to-date adviezen verwijzen wij u te zijner tijd naar dit document.*

Tijdens behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis) (optioneel) moet zich richten op de status van de huid en slijmvliezen wat betreft mogelijke huidmaligniteiten (daarnaast toename van lichaamsbehaarung, gingivaveranderingen), tekenen van infecties, gastro-intestinale of neurologische symptomen
- Herhaal de aanbeveling voor het vermijden van de zon en het nemen van zonbeschermende maatregelen
- Controleer comedicaatie
- Meting van de bloeddruk
- Laboratoriumcontroles
- Betrouwbare anticonceptie
- Als het creatinine aanzienlijk verhoogd is en / of de patiënt wordt > 1 jaar behandeld, bepaal de creatinineklaring (of creatinineklaring EDTA indien beschikbaar).
- Bepaling van ciclosporinespiegels wordt niet routinematig aanbevolen
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd*.

* Deze passages zijn toegevoegd in 2017.

Na behandeling

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

Metten ciclosporinespiegels

- Bij de behandeling van patiënten met dermatologische ziekten, is het over het algemeen niet nodig om ciclosporinebloedspegels te meten. [Reitamo 2001] Een meting kan worden uitgevoerd om informatie te verkrijgen over ciclosporine-inname (in geval van een discrepantie tussen de (hogere) doses en klinische respons of discrepantie tussen de (lagere) dosering en het optreden van bijwerkingen) of bij gelijktijdige inname van geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op ciclosporineniveaus.

Tabel 24. Aanbevolen laboratoriumcontroles ciclosporine bij psoriasis

Parameter	Bij intake	Periode in weken			Tijdens onderhoudsdosering (elke 3-6 mnd)	1x per jaar
		afh. van start dosering 4	8	12		
Bloeddruk	x	x	x	x	x	
Bloedonderzoek						
Hb, leukocyten, trombocyten	x			x	x	
leukocyten differentiatie	x			x	x	
ALAT, γ -GT, bilirubine	x			x	x	
serum creatinine	x	x	x	x	x	
Cholesterol en triglyceriden	x	x				x
Kalium**, urinezuur**	x					
Urinesediment**	x					
HIV[§]	x					
HBV/HCV[§]	x					
Zwangerschap[§]	x					
<p><i>Grenswaarden: Leukocyten $< 3,0 \times 10^9/L$; Trombocyten $< 100 \times 10^12/L$; ALAT $> 2x$ de bovengrens van normaalwaarde \rightarrow en overleg/verwijzen MDL arts; Bij stijging van serum creatinine $> 130\%$ boven de uitgangswaarde van de patiënt, dient de frequentie van controles geïntensiveerd te worden en evt. de dosering aangepast te worden.</i></p>						

** Standaard bij intake. Verdere monitoring op indicatie.

§ Uitsluiten (anamnestisch of testen)

Op indicatie: Magnesium (bij spierkrampen)

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

NB. Bovenstaande tabel 24 werd in 2019 geuniformeerd met de NVDV richtlijnen Constitutioneel eczeem en Handeczeem.

Absolute contra-indicaties

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

Relatieve contra-indicaties

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

- Onvoldoende effectiviteit in het verleden
- Gelijktijdige behandeling met nefrotoxische geneesmiddelen (zie geneesmiddeleninteracties)
- Polymedicatie (onder andere bij hiv)
- Gelijktijdig gebruik van andere systemische immunosuppressiva
- Gelijktijdige fotherapie
- Gelijktijdig gebruik met systemische retinoïden of therapie met retinoïden vier weken vóór de geplande aanvang van de behandeling met ciclosporine
- Drugs- of alcoholgerelateerde ziekten en misbruik van deze middelen
- Zwangerschap / borstvoeding
- Huidige behandeling met ricinusoliepreparaten.

Bijzondere overwegingen

Speciale waarschuwingen:

- De capsules bevatten alcohol (12,7 vol.% alcohol; inname van 100 mg capsules is equivalent aan 0,1 g alcohol, heel weinig dus)
- Er is een potentieel risico op geneesmiddelinteracties, met name met statines (verhoogde risico op myopathie). Vergeleken met andere systemische antipsoriatica dienen de risico's op interacties en bijwerkingen speciale aandacht te krijgen
- Er zijn meldingen van geïsoleerde gevallen van intracraniale druktoename. Als idiopathische intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) is gediagnostiseerd, samen met de overeenkomstige neurologische symptomen, moet ciclosporine worden stopgezet omdat dit tot een permanente vermindering van het gezichtsvermogen kan leiden
- Een jaarlijkse meting van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) bij een langdurige behandeling is de meest nauwkeurige methode voor de beoordeling van de niertolerantie bij langdurige of herhaalde behandelingen [Griffiths 2004 Kaoukhov 2000]
- Magnesiumsuppletie lijkt de nieren te beschermen en schijnt te beschermen tegen het voorkomen van chronische ciclosporine-nefrotoxiciteit door een aanpassing van stikstofmonoxide synthase activiteit. [Yuan 2005]

Speciale aandacht bij het overschakelen van therapie

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

Bijwerkingen/veiligheid

In de geïncludeerde studies werden nadelige gevolgen van ciclosporine voornamelijk bij kortetermijntherapie gerapporteerd. Bijwerkingen bleken dosisafhankelijk. [Ellis 1991] De meest frequent gemelde nadelige effecten zijn:

Nieren/bloeddruk

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

Lever/maag-darmkanaal

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

Andere bijwerkingen

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

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

Tabel 25. Overzicht van belangrijke bijwerkingen

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

Voor een uitgebreid overzicht van mogelijke bijwerkingen, zie SmPC tekst Ciclosporine

Maligniteiten

Net zoals andere immunosuppressieve therapieën verhoogt ciclosporine het risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, voornamelijk van de huid. De incidentie van maligniteiten lijkt vooral afhankelijk van de mate en de duur van immunosuppressie en van andere voorgaande of gelijktijdige UV-belasting en toegepaste behandelingen, zoals fotochemotherapie of methotrexaat. Voorafgaand aan behandeling en na langdurige behandeling met ciclosporine moeten patiënten gecontroleerd worden op huidmaligniteiten. Een verhoogd risico op huidkanker, vooral op plaveiselcelcarcinomen, is waargenomen bij patiënten met chronische plaque psoriasis die langdurig fotochemotherapie hebben gehad, vooral als ze een hoge cumulatieve doses van PUVA > 1000 J / cm² of 150-200 behandelingen hebben gehad. In één studie waarbij patiënten vooraf behandeld zijn met PUVA is het risico op plaveiselcelcarcinomen zeven keer groter na het eerste ciclosporinegebruik dan in de voorgaande vijf jaar (d.w.z. vóór de behandeling met ciclosporine) na correctie voor PUVA- en methotrexaatexpositie. [Marcil 2001] In dit cohort bleek ieder gebruik van ciclosporine geassocieerd met een drievoudige toename van plaveiselcelcarcinomen, namelijk vergelijkbaar met die van ten minste 200 PUVA-behandelingen. In een andere cohortstudie over een periode van vijf jaar (gemiddelde duur van ciclosporinebehandeling 1,9 jaar), was de incidentie van maligniteiten dubbel zo hoog als in de algemene bevolking. [Paul 2003] Dit was toe te schrijven aan een zes keer grotere kans op huidkanker, het merendeel van de gevallen plaveiselcelcarcinomen. In deze studies werden significante effecten op de incidentie van non-melanoma huidkanker gerelateerd aan de duur van de behandeling met ciclosporine en eerdere therapie met PUVA, methotrexaat, of andere immunosuppressieve agentia. Omdat plaveiselcelcarcinomen lastig te diagnosticeren kunnen zijn in geval van actieve psoriasis, dient de drempel voor het afnemen van histologisch onderzoek lager te liggen dan bij andere groepen patiënten. Casereports geven aan dat behandeling met acitretine bij psoriasispatiënten met meerdere plaveiselcelcarcinomen als gevolg van immunosuppressieve therapie, bijvoorbeeld na ciclosporine, een gunstig effect kan hebben. [Agnew 2003, van de Kerkhof 1998]

Bij sommige psoriasispatiënten die behandeld werden met ciclosporine ontstonden benigne lymfoproliferatieve veranderingen of B- en T-cellymfomen, die echter weer verdwenen wanneer het geneesmiddel onmiddellijk werd stopgezet. In de literatuur zijn er ten minste twintig casereports van maligniteiten bij ciclosporinebehandelde patiënten met het chronische plaque type psoriasis. Hierbij worden ten minste zeven gevallen met nodulaire of cutane lymfomen en enkele gevallen met HPV-geassocieerde carcinomen gezien.

Infecties

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

Zwangerschap/borstvoeding

Er is beperkte ervaring beschikbaar over de veiligheid van het toedienen van ciclosporine aan zwangere vrouwen. Er zijn geen aanwijzingen voor teratogeniciteit. Ciclosporine is niet teratogeen gebleken bij proefdieren. Ciclosporine kan de werkzaamheid van progesteronbevattende contraceptiva verminderen. Na een negatieve zwangerschapstest en bij een betrouwbare vorm van anticonceptie kunnen patiënten in de vruchtbare leeftijd starten met ciclosporine.

Ervaringen bij solide orgaantransplantatiepatiënten geven aan dat ciclosporine de kans verhoogt op zwangerschapsspecifieke complicaties, zoals pre-eclampsie en vroeggeboorte

met een lager geboortegewicht. Echter, er zijn aanwijzingen dat ciclosporine geen invloed heeft op de zwangerschap als het ingenomen wordt aan het begin van de zwangerschap.

Bij patiënten met chronische plaque psoriasis bij wie een zwangerschap optreedt, dient, indien mogelijk, ciclosporine te worden stopgezet en moet samen met de patiënt een nieuwe afweging volgen over de voor- en nadelen van het gebruik van ciclosporine. Indien noodzakelijk, kan ciclosporinebehandeling voortgezet worden met een zorgvuldige follow-up. Ciclosporine kan overgaan in de moedermelk. Borstvoeding wordt bij gebruik van ciclosporine daarom ontraden. Mogelijk speelt hierbij ook een rol dat ciclosporinecapsules 12,7% alcohol bevatten. Mogelijk is er een effect op de spermatogenese.

Ciclosporine bij oudere patiënten

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

Maatregelen in geval van bijwerkingen

De schadelijke effecten van ciclosporinetherapie zijn in het algemeen dosisafhankelijk en reageren op dosisreductie. Bijzondere maatregelen worden aanbevolen ten aanzien van een aantal bijwerkingen.

Bij een toename van het serum creatinine van 30% of meer ten opzichte van de gemiddelde uitgangswaarde moet de vochtinname worden gecontroleerd. Als het serum creatinine stijgt met 30% tot 50% (zelfs indien binnen de normale grenzen), dient de dosis van ciclosporine met ten minste 25% worden verlaagd en wordt nogmaals controle binnen 30 dagen aanbevolen. Als er dan nog steeds een toename in creatinine van 30% is, moet ciclosporine worden gestaakt. Als een 50% of meer toename van serum creatinine optreedt, moet de ciclosporinedosis worden verlaagd met ten minste 50%. In deze gevallen moeten patiënten opnieuw worden onderzocht binnen 30 dagen. Als de creatininespiegel dan nog steeds >30% boven de uitgangswaarde is, moet ciclosporine worden gestaakt.

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

Veranderingen in het serum kalium- en magnesiumniveau zijn waargenomen in het bijzonder bij patiënten met uitgesproken nierinsufficiëntie.

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

Als er een hyperkaliëmie optreedt, dan wordt een kaliumarmdieet en voldoende vochtinname (2-3 l per dag) aanbevolen. Als het kalium niet voldoende daalt moet de ciclosporinedosis

worden verlaagd met 25% en zonodig gestopt. In geval van hyperkaliëmie bestaat het risico op het optreden van een aritmie met de mogelijke noodzaak voor acute interventie.

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

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

Bij een verhoging van transaminasen of totaal bilirubine van meer dan tweemaal de bovenwaarde van de normaalwaarde, wordt een verlaging van de ciclosporinedosis met 25% aanbevolen, gevolgd door een hernieuwde bepaling binnen 30 dagen. Als de laboratoriumwaarden blijven afwijken, moet ciclosporine worden gestaakt.

Als er een stijging optreedt van de bloedlipiden (nuchtere waarden voor cholesterol en / of triglyceriden), wordt een cholesterolarm en vetarm dieet aanbevolen. Als er geen verbetering optreedt, wordt een verlaging van de dosis of stopzetting van de behandeling met ciclosporine aanbevolen, afhankelijk van de mate van hyperlipidemie en het risicoprofiel van de patiënt.

Geïsoleerde gevallen van ernstige, maar reversibele aantasting van de nierfunctie met een overeenkomstige stijging van het serum creatinine is waargenomen bij orgaantransplantatiepatiënten tijdens gelijktijdig gebruik van fibratenbevattende geneesmiddelen (bezafibrate, fenofibrate). Ciclosporine kan de klaring van de sommige HMG-CoA-reductaseremmers (lovastatin) beïnvloeden; als gevolg daarvan kunnen hun plasmaspiegels en toxiciteit toenemen (spierpijn, myasthenie, myositis, en rhabdomyolyse). Nauwgezette monitoring van de serum creatininesfosfokinasewaarden dient plaats te vinden bij patiënten die ciclosporine en statines samen gebruiken om myopathie in een vroeg stadium te detecteren gevolgd door een dosisverlaging of, indien nodig, het staken van de statine. Gelijktijdig gebruik van ezetimibe (Ezetrol®) is mogelijk, maar interacties zijn beschreven (een toename van de gemiddelde oppervlakte onder de curve [AUC] van de totale ezetimibe). Als gingivahyperplasie ontstaat, moet optimale tandheelkundige hygiëne worden geadviseerd. Afhankelijk van de mate en de progressie van de afwijkingen, wordt een dosisvermindering of het stopzetten van ciclosporine aanbevolen.

Doseringsschema

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

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

Inductie van remissie

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

Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

Als overdosering wordt vermoed, wordt de volgende aanpak aanbevolen:

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

Farmacokinetiek

Ciclosporine heeft een molecuulgewicht van 1,2 kDa, waardoor het de intacte huid niet kan penetreren en niet werkzaam is als lokaal therapeutikum bij chronische plaque psoriasis. [Gilhar 1988, Weinstein 1989] Intralesionaal heeft ciclosporine een gunstig effect op psoriasis plaques, [Powles 1988, Powles 1989] maar wordt in de praktijk niet of nauwelijks zo toegepast. Ongeveer twee uur na orale toediening van de micro-emulsieformulering wordt de hoogste bloedspiegel bereikt. Individuele variatie hierin is relatief groot, maar minder dan met de oudere formuleringen. De beschikbaarheid van ciclosporine (piekconcentratie, klaring van orale ciclosporine) is afhankelijk van de activiteit van het intestinale transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp) en van het metabolisme door CYP3A4- en CYP3A5-iso-enzymen. De expressie van CYP3A, P-gp en de iso-enzymen van CYP3A is afhankelijk van genetisch polymorfisme, hetgeen invloed kan hebben op de individuele dosering. Het is van essentieel belang om te weten welke comedicaatie een patiënt gebruikt omdat interacties op het niveau van CYP3A-iso-enzymen of P-gp kunnen leiden tot een verhoging of een verlaging van ciclosporineplasmaspiegels. Dit resulteert in een verhoogde toxiciteit of een verminderde immunosuppressieve werking. Bij het gebruik van het generieke geneesmiddel ciclosporine, kan gemiddeld een 20% lagere biologische beschikbaarheid verwacht worden. In individuele gevallen kan dit leiden tot onvoldoende werkzaamheid. [Hest 2004] Eliminatie gaat via de gal en urine.

Farmacodynamiek

Een belangrijk mechanisme in de activatie van T-cellen is de nucleaire translocatie van factoren die leiden tot een verhoogde expressie van pro-inflammatoire factoren. Deze groep transcriptiefactoren omvat de nucleaire factoren van geactiveerde T-cellen (NFATs). Na activering via de T-celreceptor, zorgt het enzym fosfolipase C voor het vrijkomen van inositoltrifosfaat (IP3) uit de membraanreceptor fosfolipiden, wat resulteert in een toename van de concentratie van intracellulair calcium. Na binding aan calmoduline, activeert calcium een calcineurinefosfatase, dat de defosforylatie katalyseert van NFAT, zodat NFATs transloceren in de celkern. Samen met andere transcriptiefactoren kunnen zij aan de regelgevende segmenten van de verschillende genen binden en hun transcriptie induceren. Ciclosporine bindt aan cyclophiline, een cytoplasmatische immunophiline; het ciclosporine-immunophilinecomplex remt fosfataseactiviteit van het calcium-calmodulin-calcineurinecomplex en dus de translocatie van NFAT en latere NFAT-afhankelijke cytokineproductie. Omdat het de productie remt van belangrijke immunologische boodschapperstoffen, met name in T-cellen, wordt ciclosporine beschouwd als een selectief

immunosuppressivum. Het effect is omkeerbaar en het heeft geen myelotoxische of mutagene eigenschappen. [Wong 1993]

Geneesmiddelinteracties

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

Ciclosporinespiegels worden verhoogd (CYP3A-remming) door:

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

Ciclosporinespiegels (CYP3A-inductie) worden verlaagd door:

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

Mogelijke versterking van nefrotoxische bijwerkingen door:

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

Andere interacties

Verhoogd risico op gingivahyperplasie bij gelijktijdige behandeling met nifedipine, toegenomen immunosuppressie / tumorrisico bij gelijktijdige behandeling met andere immunosuppressieve therapieën of tumorinducerende stoffen; vaccinatie kan minder effectief zijn; ciclosporine kan het effect verminderen van progesteronbevattende contraceptiva; bij hoge doseringen prednison, prednisolon of methylprednisolon is het risico op cerebrale convulsies verhoogd. Als gevolg van het disulfiramachtige effect dat is waargenomen na de

toediening van N-methylthiotetrazole cephalosporin (cefotetan), is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine (alcoholbevattende medicatie).

Effectiviteit

Totaal negentien studies voldeden aan de criteria voor opname in de richtlijn. [Abe 2007, Chaidemenos 2007, Elder 1995, Ellis 1991, Engst 1989, Finzi 1989, Finzi 1993, Gisondi 2008, Grossman 1994, Heydendael 2003, Higgins 1989, Koo 1998, Laburte 1994, Levell 1995, Mahrle 1995, Meffert 1997, Ozden 2008, Reitamo 2001, Thaci 2002] Studies met combinatiebehandelingen werden niet geïnccludeerd. [Franchi 2004, Petzelbauer 1990] Ciclosporine monotherapie werd onderzocht, gebaseerd op vier publicaties met een mate van bewijs A2 [Ellis 1991, Gisondi 2008, Heydendael 2003, Koo 1998] twaalf met een mate van bewijs B [Chaidemenos 2007, Elder 1995, Engst 1989, Finzi 1993, Grossman 1994, Laburte 1994, Levell 1995, Mahrle 1995, Meffert 1997, Ozden 2008, Reitamo 2001, Thaci 2002] en drie met een mate van bewijs C [Abe 2007, Finzi 1989, Higgins 1989]. Dit resulteert in een niveau van bewijs van 1. Deze studies onderzochten zowel Sandimmune® en Sandimmune Optoral (Neoral®). De meerderheid van de opgenomen studies toonden een klinisch relevante respons vier tot zes weken na de start van de therapie.

In een studie van Ellis et al. (A2) met 85 patiënten werd een complete remissie ('clear' of 'extensive clearing') waargenomen na acht weken bij 65% van de patiënten die werden behandeld met 5 mg / kg per dag en bij 36% van de patiënten die werden behandeld met 3 mg / kg per dag. [Ellis 1991] In een studie van Koo et al. (A2) met 309 patiënten, werd een PASI 75 na 8 weken behandeling met 2,5 tot 5 mg / kg Neoral® per dag bij 51,1% van de patiënten gezien en bij 87,3% na 16 weken. [Koo 1998] In een vergelijkende studie van Heydendael et al. (A2) met 15 tot 22,5 mg methotrexaat (MTX) per week werd bij in totaal 30 / 88 (40%) van MTX-patiënten een complete remissie gezien, met 3 tot 5 mg / kg per dag ciclosporine bij 33% van de ciclosporinepatiënten. [Heydendael 2003] Gedeeltelijke remissies werden gezien bij 60% van de MTX-patiënten en 71% van de ciclosporinepatiënten na 16 weken. Echter, de gemiddelde initiële PASI van 14 was lager dan in de meeste andere studies (meestal >20). In de studie van Gisondi et al. (A2) werden 61 patiënten behandeld met of zonder caloriearm dieet en werd in 61% respectievelijk 20% een PASI 75 gezien, gemiddeld PASI 75 40%. [Gisondi 2008]

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

In hun studie van 12 patiënten, zien Engst en Huber (B) een complete remissie (PASI 90) bij 33,3% en een gedeeltelijke remissie (PASI 75) in 50% van de patiënten na 4 weken 5 mg / kg / dag. [Engst 1989] In een grote studie van Laburte et al. (B) met 251 patiënten, werd een gedeeltelijke remissie (PASI 50) waargenomen na 12 weken in 47,9% van de patiënten die behandeld werden met 2,5 mg / kg per dag en in 88,6% van de patiënten die behandeld werden met 5 mg / kg per dag. [Laburte 1994] In de andere studies, werd complete remissie waargenomen bij 20% tot 88% van de patiënten na 8 tot 16 weken en gedeeltelijke remissies bij 30% tot 100% van de patiënten.

In een achtarmige vergelijkende studie van Reitamo et al. (B) met sirolimus, werd gedeeltelijke remissie waargenomen na acht weken in vijf van de negentien (26%) patiënten die behandeld werden met ciclosporine 1,25 mg / kg per dag en in tien van vijftien (67%) patiënten behandeld met 5 mg / kg per dag. [Reitamo 2001] In twee oudere studies van Finzi et al. (C) en Higgins et al. (C), werden totaal dertig patiënten behandeld met ciclosporine 3 tot 5 mg / kg per dag gedurende negen tot twaalf weken. [Finzi 1993, Higgins 1989] In de open-labelstudie van Finzi et al. werd gedeeltelijke remissie waargenomen na drie weken bij 92,3% van dertien patiënten. [Finzi 1989] In een studie van Grossman et al. (C), bereikten 4 van 34 (12%) patiënten die behandeld werden met 2 mg / kg per dag volledige remissie na 6 weken. [Grossman 1994]

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

Conclusie

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

Aanbevelingen

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

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

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

Referenties

- Abe M, Ishibuchi H, Syuto T, Sogabe Y, Yokoyama Y, Ishikawa O. Clinical usefulness and patient satisfaction for treatment with low-dose cyclosporin administration in patients with moderate psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2007;34:290-3.
- Agnew KL, Bunker CB. Multiple cutaneous squamous carcinoma in a psoriatic associated with cyclosporin, alcohol abuse and ultraviolet radiation exposure which were suppressed by acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:113-4.
- Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N, Papakonstantinou M, Karakatsanis G, Katsambas A. Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1203-8.
- Elder CA, Moore M, Chang CT, et al. Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of cyclosporine A in patients with psoriasis. *J Clin Pharmacol* 1995;35:865-75.
- Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991 31;324:277-84.

- Engst R, Huber J. Results of cyclosporin treatment of severe, chronic psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 1989;40:486-9.
- Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A, Chiappino G, Pigatto PD. Effectiveness of cyclosporine treatment in severe psoriasis; a clinical and immunologic study. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:91-7.
- Finzi AF, Mozzanica N, Pigatto PD, Cattaneo A, Ippolito F. Cyclosporine versus etretinate; Italian multicentre comparative trial in severe psoriasis. *Dermatology* 1993;187:8-18.
- Franchi C, Cainelli G, Frigerio E, Garutti C, Altomare GF. Association of cyclosporine and 311 nM UVB in the treatment of moderate to severe forms of psoriasis; a new strategic approach. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004;17:401-6.
- Gilhar A, Winterstein G, Golan DT. Topical cyclosporine in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:378-9.
- Gisoni P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy; a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1242-7.
- Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice; an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150 Suppl 67:11-23.
- Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine; results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:68-74.
- Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J, Blanchet F, Dubertret L. Long-term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132:623-9.
- Hest RM van, Gelder T van. Formuleringen cyclosporine niet zonder meer uitwisselbaar. *Pharm Weekbl* 2004;139:1643-7.
- Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65.
- Higgins E, Munro C, Marks J, Friedmann PS, Shuster S. Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1989;121:71-4.
- Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis; a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:643-51.
- Kaoukhov A, Paul C, Lahfa M, Blanchet F, Dubertret L. Renal function during long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:180-3.
- Kerkhof PC van de, Cambazard F, Hutchinson PE, et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms / g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:84-9.
- Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group. *Br J Dermatol* 1998;139:88-95.
- Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama K. H, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:366-75.
- Levell NJ, Shuster S, Munro CS, Friedmann PS. Remission of ordinary psoriasis following a short clearance course of cyclosporin. *Acta Derm Venereol* 1995;75:65-9.
- Mahrle G, Schulze HJ, Farber L, Weidinger G, Steigleder GK. Low-dose shortterm cyclosporine versus etretinate in psoriasis; improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:78-88.
- Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin; nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042-5.
- Meffert H, Brautigam M, Farber L, Weidinger G. Low-dose (1.25 mg / kg) cyclosporin A; treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol* 1997;77:137-41.
- Mrowietz U. Cyclosporin in der Dermatologie. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2003.
- Müller W, Hermann B. Beeinflussung der Psoriasis durch Cyclosporin A. *Dtsch Med Wochenschr* 1979;104:1047.
- Nakayama J, Hori Y, Nakagawa H, et al. Comparison of two therapeutic regimens, continuous monotherapy and intermittent therapy, for long-term maintenance of remission of psoriasis with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1996;6:341-3.

- Nijsten TE, Stern RS. Genital squamous cell carcinoma in men treated by photochemotherapy. A cancer registry-based study from 1978 to 1998. *Br J Dermatol* 2002;147:184-5; author reply 185-6.
- Ozden MG, Ilter N, Suer OE, Solaktekin N, Gürer MA. Increased insulin-like growth factor binding protein-3 expression level in psoriatic tissue before and after systemic treatment with cyclosporine A and methotrexate. *Int J Dermatol* 2008;47:1177-83.
- Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine; a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-6.
- Petzelbauer P, Honigsmann H, Langer K, et al. Cyclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1990;123:641-7.
- Powles AV, Baker BS, McFadden J, et al. Intralesional injection of cyclosporin in psoriasis. *Lancet* 1988;1:537.
- Powles AV, Baker BS, McFadden JP, Valdimarsson H, Fry L. Intralesional cyclosporin in psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:148-9; discussion 9-50.
- Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, Lahfa M, Claudy A, Griffiths CE. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis; a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2001;145:438-45.
- Thaci D, Brautigam M, Kaufmann R, Weidinger G, Paul C, Christophers E. Bodyweight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology* 2002;205:383-8.
- Weinstein MD. Oral and topical cyclosporine therapy for psoriasis. *West J Med*.1989;151:651-2.
- Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol Today* 1993;14:69-74.
- Yuan J, Zhou J, Chen BC, et al. Magnesium supplementation prevents chronic cyclosporine nephrotoxicity via adjusting nitric oxide synthase activity. *Transplant Proc* 2005;37:1892-5.

Acitretine (2011)

M. te Booij, P. van de Kerkhof, M. Pasch

Uitgangsvragen acitretine

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

Samenvatting

Volgens de zeven geëvalueerde studies kan er geen definitieve conclusie worden getrokken met betrekking tot de effectiviteit van acitretine in de behandeling van chronische plaque type psoriasis (Bijlage 1B).

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

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

Introductie

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

Tabel 26. Overzichtstabel

Acitretine	
Registratie voor psoriasis	1992 (Duitsland)
Aanbevolen controles voorafgaand aan start behandeling	Hb, Ht, leuko's, trombo's, leverenzymen (ASAT, ALAT), Af, gammaGT, serum creatinine, zwangerschapstest, nuchter bloed glucose, triglyceriden / cholesterol / HDL, röntgenonderzoek van botten alleen bij klachten [Ormerod 2010]
Aanbevolen startdosering	0,3-0,5 mg / kg / dag gedurende 4 weken; vervolgens 0,5-0,8 mg / kg / dag
Aanbevolen onderhoudsdosering	Individuele dosis afhankelijk van respons en tolerantie
Klinisch significante respons te verwachten	Na 4-8 weken

Acitretine	
Responspercentage	Sterk variërend en dosisafhankelijk, geen eenduidige informatie mogelijk; partiële remissie (PASI 75) bij 25-75% van de patiënten (30-40 mg / dag) (niveau van bewijs 3)
Absolute contra-indicaties [zie SmPC tekst]	Nier- en leverschade; kinderwens bij vrouwelijke patiënten; met retinoïden interacterende comedicaatie; hepatotoxische comedicaatie; zwangerschap; lactatie; alcoholmisbruik; bloeddonatie
Meest voorkomende bijwerkingen [zie SmPC tekst]	≥ 1 / 10: Vitamine A-toxiciteit (cheilitis, xerosis, neusbloedingen, alopecia, verhoogde kwetsbaarheid huid) ≥ 1 / 100 tot < 1 / 10: Conjunctivitis (cave: contactlenzen), haarverlies, fotosensitiviteit, hyperlipidemie
Geneesmiddeleninteracties	Fenytoïne, tetracyclines, methotrexaat, alcohol, minipil, lipidenverlagende middelen
Bijzondere overwegingen	Anticonceptie tot 3 jaar na staken bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd

Instructies voor gebruik

Voorafgaand aan de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis) (optioneel)
- Zwangerschap / lactatie uitsluiten: patiënten moeten expliciet en uitgebreid geïnformeerd worden over het teratogene risico van het middel, de noodzaak van effectieve en langdurige anticonceptie, tot drie jaar na stop van de acitretinebehandeling en de mogelijke consequenties van een zwangerschap tijdens retinoïdgebruik; dit dient goed gedocumenteerd te worden
- Patiënten informeren over de specifieke risico's van overmatig alcoholgebruik.
- Vrouwelijke patiënten informeren over de verhoogde omzetting van acitretine in etretinaat.
- Aangeven dat bloeddonatie gedurende en tot drie jaar na behandeling niet is toegestaan
- Laboratoriumonderzoek (zie Tabel 27)

Tijdens behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis) (optioneel)
- Capsules innemen tijdens de maaltijd
- Vermijden van zwangerschap is vereist. Start behandeling op tweede of derde dag van de menstruatiecyclus, na adequate anticonceptie vanaf ten minste één maand voorafgaande aan de behandeling. Dubbele anticonceptie wordt aangeraden (bijvoorbeeld condoom + pil; IUD / Nuva-Ring + pil; cave: geen lage dosis progesteronpreparaten / minipil) gedurende de behandeling en tot drie jaar na staken van de behandeling; effectiviteit van bepaalde orale anticonceptie kan verminderd worden door acitretine
- Vermijden van overmatig alcoholgebruik
- Vraag patiënt naar rug- en gewrichtsklachten bij controles. Indien de patiënt klachten aangeeft, kan aanvullend beeldvormend onderzoek worden verricht
- Laboratoriumonderzoek (zie Tabel 27).

Na behandeling

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

Tabel 27. Aanbevolen laboratoriumcontroles acitretine bij psoriasis

Parameter	Vóór behandeling	Periode in weken*				
		2	4	8	12	16
Hb, Ht, leukocyten, trombocyten	x			x		x
ASAT, ALAT, AF, γ -GT	x	x	x	x		x
Cholesterol, triglyceriden, HDL	x		x			Op indicatie
Nuchter glucose	x					
Serum creatinine	x					
Zwangerschapstest (urine)*	x		x	x	x	x

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

* Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient tevens controle 5 weken na staken behandeling plaats te vinden.

Absolute contra-indicaties

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

Relatieve contra-indicaties

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

Bijwerkingen/veiligheid

Bijwerkingen die in de literatuur zijn gerapporteerd voor acitretine staan vermeld in Tabel 28. Alle bijwerkingen zijn reversibel, met uitzondering van hyperostose. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een kinderwens worden uitgesloten van behandeling met acitretine. Lactatie is eveneens een absolute contra-indicatie. Indien kinderen worden behandeld met acitretine, wordt geadviseerd om de groei met regelmatige intervallen te controleren. Indien de groeicurve afbuigt dient een foto van de epifysairschijven gemaakt te worden. Het maken van wervelkolomfoto's om DISH op te sporen is geïndiceerd bij kinderen die langdurig met hoge doses acitretine behandeld worden.

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

Fotosensibiliteit tijdens retinoïdgebruik vereist het vermijden van excessieve zonblootstelling en het gebruik van zonnebrandmiddelen. Bij stijging van serumlipiden en leverenzymen worden alcoholabstinentie en een vetarm en koolhydraatarm dieet geadviseerd. In het geval van een hyperlipidemie, moeten serumlipiden frequent worden gecontroleerd en indien

noodzakelijk, acitretine worden gestopt. Het gebruik van lipidenverlagende middelen (bijvoorbeeld gemfibrozil of statines) zou geassocieerd zijn met een verhoogd risico op myotoxiciteit. In het geval van botpijn of een verminderde mobiliteit is röntgenonderzoek geïndiceerd. Bij patiënten met spierpijn moet excessieve lichamelijke activiteit worden vermeden en zijn NSAID's geïndiceerd.

Tabel 28. Overzicht van belangrijke bijwerkingen

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

Werkingsmechanismen

Het precieze werkingsmechanisme van acitretine is nog steeds niet geheel duidelijk. Acitretine bindt aan receptoren die tot de 'steroïd receptor superfamily' behoren. Het receptor / ligandcomplex bindt vervolgens aan specifieke genregulatieregio's om genexpressie te moduleren. Acitretine heeft antiproliferatieve en immuunmodulerende eigenschappen. In de epidermis reduceert acitretine de proliferatie en verbetert het de orthodifferentiatie van epidermale keratinocyten. Het remt de productie van onder andere vasculaire endotheliale groeifactoren door keratinocyten [Young 2006] en kan verschillende anti-inflammatoire eigenschappen tot uiting brengen, inclusief een reductie van de intra-epidermale migratie van neutrofielen. Verder remt het ook IL-6-gemedieerde inductie van Th17-cellen, die een hoofdrol spelen in de pathogenese van psoriasis en de differentiatie van regulatoire T-cellen bevorderen. [Mucida 2007] Na orale inname wordt 36% tot 95% van acitretine in de darmen geabsorbeerd. Omdat acitretine aan albumine bindt, niet erg lipofiel is en niet opgeslagen wordt in vetweefsel, wordt het sneller uitgescheiden dan etretinaat. Echter, een klein gedeelte van acitretine wordt omgezet in etretinaat en deze omzetting wordt bevorderd door ethanol.

Geneesmiddeleninteracties

Verschillende geneesmiddelen kunnen interacties geven met het retinoïdenmetabolisme.

Tabel 29. Lijst van belangrijkste geneesmiddelen met potentiële interacties

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

Dosering

Een relatief lage dosis van 0,3-0,5 mg / kg / dag wordt aanbevolen als startdosis. Na drie tot vier weken wordt de dosis verhoogd of verlaagd, afhankelijk van het effect en de tolerantie. De gemiddelde dosis is 0,5-0,8 mg / kg / dag met een maximum dosering van 1 mg / kg / dag. In het algemeen wordt de dosis in de eerste drie maanden verhoogd, totdat patiënten een lichte schilfering van de lippen ervaren. Dit is een bruikbare klinische maat voor een adequate biologische beschikbaarheid. [Gollnick 1997] Voor de langetermijnbehandeling

wordt een onderhoudsdosering gehanteerd die wordt verdragen door de individuele patiënt en ook voldoende effectief is. De duur van de onderhoudsbehandeling is afhankelijk van de verbetering van het klinische beeld en de tolerantie van de individuele patiënt. Doorgaans wordt bij patiënten met een chronische plaque psoriasis een combinatiebehandeling geselecteerd (acitretine + lokale behandeling of acitretine + foto[chemo]therapie) om voldoende effect te bereiken. Bij patiënten met erythrodermatische psoriasis of pustuleuze psoriasis wordt monotherapie met acitretine geadviseerd. [Lebwohl 1999, Murray 1991]

Overdosis/maatregelen in geval van overdosis

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

Maatregelen in geval van overdosis:

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

Samenvatting van de literatuur

Er is gezocht naar evidence door gebruik te maken van de zoekstrategie beschreven in de bijlage 3A. Bij de beantwoording van de uitgangsvragen is gebruikgemaakt van de richtlijn 'European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris' van het European Dermatology Forum. In deze richtlijn is de literatuur tot en met augustus 2006 bestudeerd. Daarnaast is relevant onderzoek meegenomen dat gepubliceerd is na juli 2006 en zijn alleen onderzoeken geïnccludeerd die voldeden aan de criteria.

Effectiviteit

Een totaal van zeven studies voldeed aan de criteria om geïnccludeerd te worden in de richtlijnen. [Berbis 1989, Gupta 1989, van de Kerkhof 1998, Kragballe 1989, Lauharanta 1989, Magliocco 2006, Saurat 1988] Van de studies die monotherapie onderzochten, kreeg één studie een mate van bewijs A2 [Kragballe 1989] en één een mate van bewijs B [Lauharanta 1989]. Omdat de effectiviteit van acitretine in de studies een grote variabiliteit liet zien en vanwege de grote heterogeniteit van de onderzoekspopulatie en de variërende definities van therapeutisch succes, is het moeilijk om de therapeutische effectiviteit van acitretine te beoordelen. Dit vertaalt zich in een niveau van bewijs 3.

Kragballe et al. (A2) behandelden 127 patiënten met acitretine gedurende 12 weken. [Kragballe 1989] Gedurende de eerste vier weken werden doseringen van 40 mg per dag toegediend, gevolgd door 0,54 mg / kg / dag. PASI-scores daalden gemiddeld met 76% gedurende de twaalf weken van de behandeling. Complete remissie werd beschreven bij 11% van de patiënten. Andere vormen van psoriasis (o.a. pustuleuze psoriasis) waren tevens in beperkte mate geïnccludeerd in deze studie.

Van de Kerkhof et al. (B) behandelden 59 patiënten met een startdosering van 20 mg acitretine per dag (niet afhankelijk van gewicht) en deze dosis werd met een interval van veertien dagen opgehoogd tot een dosis van 70 mg. [van de Kerkhof 1998] Na twaalf weken ondervond 41% van de patiënten een duidelijke verbetering of volledig verdwijnen van de huidafwijkingen. In een studie van Gupta et al. (B) met 24 patiënten, leidde behandeling met acitretine 10 mg of 25 mg per dag niet tot enige verbetering van de huidafwijkingen, terwijl doseringen van 50 mg en 75 mg per dag resulteerde in een verbetering van ten minste 75% in 25% van de patiënten. [Gupta 1989] De toename van bijwerkingen bij oplopende doseringen maakte het moeilijk om met effectieve medicijnconcentraties te behandelen en leidde tot een hoog uitvalspercentage in de studies. Bij lage doseringen tot 20 mg per dag werden geen of enkel milde bijwerkingen gezien, maar kon geen bevredigend resultaat worden behaald. [van de Kerkhof 1998, Lauharanta 1989, Saurat 1988]

Conclusie

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

Bijzondere overwegingen

Anticonceptie

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

Stijging van leverenzymen tijdens behandeling met acitretine

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

Combinatietherapie

Acitretine kan gecombineerd worden met calcipotriol of lichttherapie. [van de Kerkhof 1998, Lowe 1991] Dit valt nu nog buiten de scope van deze richtlijn. Hoewel anekdotische artikelen suggereren dat de combinatie van acitretine met biologics effectief is, zijn meer studies nodig. [Conley 2006, Gisondi 2008]

Aanbevelingen

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

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

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

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen in principe niet behandeld te worden met acitretine wegens de teratogene eigenschappen. Anticonceptie wordt geadviseerd tot drie jaar na staken van het middel.

Referenties

- Berbis P, Geiger JM, Vaisse C, Rognin C, Privat Y. Benefit of progressively increasing doses during the initial treatment with acitretin in psoriasis. *Dermatologica* 1989;178(2):88-92.
- Conley J, Nanton J, Dhawan S, Pearce DJ, Feldman SR. Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis - a case series. *J Dermatolog Treat* 2006;17(2):86-9.
- Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1345-9.
- Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988;18(4 Pt 1):655-62.
- Gollnick H, Bauer R, Brindley C, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1988;19(3):458-68.
- Gollnick HP, Dummeler U. Retinoids. *Clin Dermatol* 1997;15(5):799-810.
- Gronhoj Larsen F, Steinkjer B, Jakobsen P, Hjorter A, Brockhoff PB, Nielsen-Kudsk F. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* 2000;143(6):1164-9.
- Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20(6):1088-93.
- Kerkhof van de PC, Cambazard F, Hutchinson PE, et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms / g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138(1):84-9.
- Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol* 1989;69(1):35-40.
- Lauharanta J, Geiger JM. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol*. 1989 Jul;121(1):107-12.
- Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3 Pt 2):S22-4.
- Ledo A, Martin M, Geiger JM, Marron JM. Acitretin (Ro 10-1670) in the treatment of severe psoriasis. A randomized double-blind parallel study comparing acitretin and etretinate. *Int J Dermatol* 1988;27(9):656-60.
- Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(4):591-4.
- Magliocco MA, Pandya K, Dombrovskiy V, Christiansen L, Wong Y, Gottlieb AB. A randomized, double-blind, vehicle-controlled, bilateral comparison trial of bexarotene gel 1% versus vehicle gel in combination with narrowband UVB phototherapy for moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(1):115-8.
- Meffert H, Sonnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm Venereol Suppl(Stockh)* 1989;146:176-7.
- Moy RL, Kingston TP, Lowe NJ. Isotretinoin vs. etretinate therapy in generalized pustular and chronic psoriasis. *Arch Dermatol* 1985;121(10):1297-301.
- Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007;317(5835):256-60.
- Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, et al. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(4):598-602.
- Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ; BAD Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol* 2010;162(5):952-63.
- Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988;177(4):218-24.
- SmPC tekst acitretine.
- Young HS, Summers AM, Read IR, et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126(2):453-9.

Fumaraten (2017)

D.M.W. Balak, H.B. Thio

Uitgangsvragen

- Wat is de effectiviteit en veiligheid van de verschillende fumaraten bij volwassen patiënten met chronische plaque type psoriasis?
- Hoe kunnen bijwerkingen van fumaraten worden behandeld?

Inleiding

Fumaraten zijn esterderivaten van fumaarzuur en worden sinds 1959 toegepast als systemische behandeling van psoriasis. [Mrowietz (a) 2005] In de behandeling van psoriasis worden verschillende fumaraten ingezet, waaronder monopreparaten met dimethylfumaraat (DMF) en samengestelde preparaten met DMF en mono-ethylfumaraat (MEF). DMF wordt beschouwd als de belangrijkste fumaraat en is een pro-drug. Na orale inname wordt DMF omgezet in het biologisch actieve metaboliet monomethylfumaraat. Het werkingsmechanisme van fumaraten is nog niet geheel opgehelderd. Waarschijnlijk beïnvloeden fumaraten de ziekteactiviteit van psoriasis via meerdere immunomodulerende effecten, onder andere door remming van pro-inflammatoire cytokineproductie en differentiatie van dendritische cellen.

Fumaraten zijn in Nederland vooralsnog niet geregistreerd voor de behandeling van psoriasis (Ten tijde van publiceren is Skilarence® beschikbaar gekomen [geregistreerd per april 2017]). In Duitsland is voor de behandeling van matige tot ernstige psoriasis sinds 1994 een geregistreerd fumaraatpreparaat (Fumaderm, Biogen GmbH, Ismaning) beschikbaar, waarin DMF en drie zouten van MEF zijn verwerkt. In Nederland wordt voornamelijk gebruikgemaakt van magistraal bereide fumaraatpreparaten die DMF en calcium-MEF bevatten (samengestelde fumaraten, gelijkend op Fumaderm) of alleen DMF (monopreparaten) bevatten. Daarnaast is sinds 2014 in Europa een DMF-preparaat (Tecfidera, Biogen Netherlands B.V., Badhoevedorp) geregistreerd voor de behandeling van multiple sclerose.

Fumaraten	
Registratie voor psoriasis	1994 (Duitsland); in Nederland niet geregistreerd
Aanbevolen startdosering	Zie opbouwschema (Tabel 31)
Aanbevolen onderhoudsdosering	Individueel te bepalen
Klinisch significante respons te verwachten	Na 4 weken
Responspercentage	PASI 75 in 39% na 16 weken

Instructies voor gebruik

Voorafgaand aan de behandeling

- Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten op te nemen in een register (indien beschikbaar)
- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (zoals DLQI / Skindex-29 of -17)
- Anamnese en lichamelijk onderzoek moeten zich richten op eerdere behandelingen en infecties naar inzicht behandelend arts
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.
- Aanbevolen maatregelen zijn onder meer:
 - Controleer op tekenen van actieve infectie
 - Laboratoriumparameters (zie Tabel 30)
 - Controleer zwangerschapstest en bespreek anticonceptie.

Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven zoals (DLQI / Skindex-29 of -17)
- Aandacht in de anamnese en het lichamelijk onderzoek voor gastro-intestinale symptomen, infecties en maligniteiten
- Laboratoriumonderzoek (zie Tabel 30)
- Anticonceptie
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Na de behandeling

Aan vrouwen in de vruchtbare levensfase dient te worden geadviseerd om geschikte anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen gedurende de behandeling tot 2 weken na het staken van de behandeling. Voor mannen zijn er geen specifieke maatregelen noodzakelijk.

Laboratoriumonderzoek

Tabel 30. Aanbevolen laboratoriumcontroles tijdens fumaratenbehandeling

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

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

* In geval van een leukocytenaantal < 3000 / μ l (is gelijk aan 3,0 x 10⁹ / L) dient de fumaratbehandeling gestopt te worden. In geval van een lymfocytenaantal < 700 / μ l (is gelijk aan 0,7 x 10⁹ / L) wordt geadviseerd de fumaratdosering te halveren voor 2-4 weken; indien het lymfocytenaantal persisterend daalt < 700 / μ l, dient de fumaratbehandeling gestopt te worden. Bij een lymfocytenaantal < 500 / μ l (is gelijk aan 0,5 x 10⁹ / L) moet de fumaratbehandeling direct gestopt te worden.

** De EDF-werkgroep en de EMA houden een interval van 4 weken aan voor bepaling van het volledig bloedbeeld. De frequentie van bepaling van het volledig bloedbeeld om de 4 weken was een discussiepunt bij de EDF-werkgroep. De Nederlandse richtlijnwerkgroep heeft besloten het interval van bepaling van het volledig bloedbeeld te verlengen naar om de 3 maanden (tenzij er afwijkingen zijn, in dat geval dient frequenter lab-controle te worden gedaan).

Tabel 31. Doseringsschema voor inductiefase van behandeling met fumaraten

	DMF 30 mg / DMF + MEF 105 mg	DMF 120 mg / DMF + MEF 215 mg
Tijdstip	Aantal tabletten per dag	Aantal tabletten per dag
Week 1	0-0-1	-
Week 2	1-0-1	-
Week 3	1-1-1	-
Week 4	-	0-0-1
Week 5	-	1-0-1
Week 6	-	1-1-1
Week 7	-	1-1-2
	Evaluatie klinische respons (dit kan of in week 7 of in week 8): indien PASI-reductie \geq 50% dosering handhaven indien PASI-reductie \leq 50% verder ophogen zoals onder vermeld	1-1-2 handhaven
Week 8	-	2-1-2

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen.
- Actieve infecties van klinische betekenis
- Zwangerschap / lactatie (i.v.m. gebrek aan ervaring)
- Ernstige gastro-intestinale aandoeningen, leverziekten en nierziekten
- Levend verzwakte vaccins.

Relatieve contra-indicaties

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

Bijwerkingen/veiligheid

Tabel 32. Overzicht van belangrijke bijwerkingen (gebaseerd op SmPC tekst dimethylfumaraat)

Zeer vaak	Diarree, flushing, misselijkheid, pijn in de bovenbuik, buikpijn, ketonen in de urine.
Vaak	Gastro-enteritis, lymfopenie, leukopenie, brandend gevoel, opvlieger, braken, dyspepsie, gastritis, maag-darmstoornis, pruritis, uitslag, erytheem, proteïnurie, warm aanvoelen, albumine in de urine, verhoogd aspartaat-aminotransferase, alanine-aminotransferase en witte bloedcellen.

Voor een uitgebreid overzicht van mogelijke bijwerkingen: zie SmPC tekst van dimethylfumaraat.

De meest voorkomende bijwerkingen van fumaraten zijn gastro-intestinale klachten en flushingklachten. Gastro-intestinale klachten treden op bij maximaal 60% van patiënten, voornamelijk in de eerste paar weken na begin van de behandeling, en omvatten vooral een frequente stoelgang, misselijkheid en buikkrampen. Flushingklachten (lijkend op 'opvliegers') kunnen gepaard gaan met een breed scala aan klachten, zoals een gevoel van warmte, rood worden van het gelaat en hoofdpijn, die minuten tot uren aanhouden.

Gedurende de fumaratenbehandeling kunnen een leukocytopenie, lymfocytopenie en eosinofilie optreden. Adequate monitoring van het bloedbeeld en opvolging van adviezen omtrent voortijdig staken van de behandeling zijn van belang. Een lang-bestaande lymfopenie verhoogt het risico op opportunistische infecties. JC-polyoma virusgeassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is enkele malen gerapporteerd in patiënten behandeld met fumaraten en bij wie het lymfocytenaantal langdurig daalde tot onder de 500 cellen per μl . PML is echter ook enkele malen beschreven in patiënten blootgesteld aan een milde lymfocytopenie. Twee psoriasispatiënten hebben een PML ontwikkeld gedurende een behandeling met Nederlandse fumaratpreparaten. [Nieuwkamp 2015, van Oosten 2013] Een stijging van het eosinofielen aantal is tijdelijk en is meestal zichtbaar tussen de vierde en tiende week van behandeling. In geval van ernstige nierfunctiestoornissen is voorzichtigheid geboden. Bij een stijging van het serumgehalte creatinine tijdens fumaratenbehandeling kan overlegd worden met een nefroloog omtrent eventuele dosis-aanpassing van fumaraten. Proteïnurie treedt wel eens op tijdens fumaratentherapie, maar verdwijnt na dosisverlaging of stopzetting van de behandeling. In zeldzame gevallen kan een geïsoleerde verhoging van alanine-aminotransferase (ALAT) of bilirubine worden gezien.

Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

Geen.

Vaccinaties

Er zijn op dit moment geen contra-indicaties bekend omtrent gebruik van vaccinaties bij fumarat-behandeling voor psoriasis. Op theoretische gronden (mogelijke immunosuppressieve effecten van fumaraten) raadt de werkgroep af levend verzwakte vaccins toe te dienen bij fumaraten-gebruik. Zekerheidshalve wordt geadviseerd dat er 3 maanden gewacht moet worden met levend verzwakte vaccins na het staken van fumarazuur.

Behandeling van bijwerkingen

In geval van hevige of ongemakkelijke bijwerkingen kan de dosering worden verlaagd en / of langzamer worden opgehoogd. De gastro-intestinale tolerantie van fumaraten kan worden verbeterd door het innemen van de tabletten met melk of met voedsel. Verder kunnen gastro-intestinale bijwerkingen symptomatisch behandeld worden met bijvoorbeeld een anti-emeticum of antidiarrhoicum. Flushingklachten kunnen verminderd worden met acetylsalicylzuur. [O’Gorman 2015] Toediening van 325 mg acetylsalicylzuur 30 minuten voorafgaand aan inname van fumaraten leidt tot vermindering van het optreden en ernst van flushing. [O’Gorman 2015] Langdurig gebruik van acetylsalicylzuur wordt echter niet aanbevolen. [SmPC tekst dimethylfumaraat] Mogelijk zouden lagere doseringen acetylsalicylzuur (bijvoorbeeld 80 mg) eveneens kunnen leiden tot afname van flushing klachten. [Linker 2016] De antihistaminicum cetirizine is niet werkzaam gebleken om de bijwerkingen van fumaraten te doen reduceren. [Balak 2015].

Interacties tussen geneesmiddelen

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

Langetermijnveiligheid

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

Bijzondere aspecten van de behandeling

Infectierisico

Om het risico op opportunistische infecties zoals PML te minimaliseren is het van belang de leukocyten- en lymfocytenaantallen regelmatig te monitoren en de adviezen omtrent voortijdig staken van de behandeling op te volgen (zoals vermeld in Tabel 30).

Chirurgie

Er zijn geen specifieke maatregelen noodzakelijk rondom chirurgische ingrepen.

Zwangerschap

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

Middelspecifieke aspecten

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

Kwaliteit van bewijs

Er konden vijf studies worden geïnccludeerd die de effectiviteit van fumaraten bij patiënten met psoriasis hebben onderzocht. [Altmeyer 1994, Fallah Arani 2011, Gollnick 2002, Mrowietz (b) 2005, Mrowietz 2006, Nugteren-Huying 1990, Nugteren-Huying 1990] Alle vijf studies betroffen RCTs. Downgrading van de kwaliteit van bewijs vond plaats o.a. op basis van onduidelijke randomisatiemethoden en incomplete rapportage van de studie-uitkomsten. Een tabel met de samenvatting van de bevindingen is opgenomen in bijlage 1A (fumaraten).

Fumaraten versus placebo [Altmeyer 1994, Mrowietz (b)2005, Mrowietz 2006, Nugteren-Huying 1990, Nugteren-Huying 1990]

Fumaraten zijn vergeleken met placebo superieur als inductiebehandeling in het bereiken van een PASI 75-respons (lage kwaliteit van bewijs) en een PGA-score 'clear / almost clear' (matige kwaliteit van bewijs). Fumaraten zijn echter wel geassocieerd met een hoger risico op bijwerkingen vergeleken met placebo (matige kwaliteit van bewijs). Er werden geen significante verschillen gevonden voor het bereiken van een PGA-score 'clear' (zeer lage kwaliteit van bewijs) en het aantal bijwerkingen leidend tot voortijdig staken van de behandeling tijdens de inductiefase (lage kwaliteit van bewijs).

Fumaraten versus methotrexaat [Fallah Arani, 2011]

Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen fumaraten en methotrexaat (MTX) voor het bereiken van de eindpunten PASI 75-, PASI 90- en PGA-score 'clear / almost clear' (lage kwaliteit van bewijs voor alle uitkomstmaten). MTX was wel superieur gemeten naar de gemiddelde PASI-score aan het einde van de behandeling (lage kwaliteit van bewijs). Het aantal patiënten met ten minste één bijwerking (middelmatige kwaliteit) en bijwerkingen leidend tot voortijdig staken van de behandeling (lage kwaliteit van bewijs) was niet statistisch significant verschillend. Er werden gedurende de inductiefase van de behandeling geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd voor fumaraten noch voor MTX (zeer lage kwaliteit van bewijs).

Fumaraten versus fumaraten in combinatie met calcipotriol 50 µg / g tweemaal daags [Gollnick, 2002]

Behandeling van fumaraten gecombineerd met een topicale behandeling met calcipotriolzalf (50 µg / g tweemaal daags) was superieur ten opzichte van fumaraten monotherapie gemeten naar de gemiddelde PASI-reductie na de inductiebehandeling (matige kwaliteit van bewijs). In de combinatiegroep werd tijdens de inductiefase een PGA-score 'clear' vaker behaald dan in de fumaraten monotherapiegroep, maar het verschil was niet statistisch significant (lage kwaliteit van bewijs). Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de combinatiebehandeling en de monotherapie in het aantal patiënten met minimaal één bijwerking (matige kwaliteit van bewijs) en het aantal patiënten met minimaal één ernstige bijwerking (lage kwaliteit van bewijs). De combinatie van fumaraten met calcipotriol gaf sneller een verbetering vergeleken met fumaraten monotherapie (zeer lage kwaliteit van bewijs).

Fumaderm versus octylfumaraat [Nugteren-Huying, 1990; Nugteren-Huying, 1990]

Het bereiken van het eindpunt PGA-score 'clear' na inductiebehandeling was beter voor DMF / MEF dan voor een octylfumaraatpreparaat (lage kwaliteit van bewijs), maar het verschil was niet statistisch significant; er bestaan onzekerheden over deze conclusie. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden voor het aantal bijwerkingen leidend tot voortijdig staken van de inductiebehandeling (lage kwaliteit van bewijs). Octylfumaraat wordt tegenwoordig niet toegepast in de behandeling van psoriasis.

Conclusies

Fumaraten versus placebo

Inductietherapie – effectiviteit

laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Fumaraten geven een significant hogere PASI 75-respons (39%) vergeleken met placebo (1%).</p> <p><i>Altmeyer 1994, Mrowietz 2006, Mrowietz (b) 2005, Nugteren-Huying 1990, Nugteren-Huying 1990</i></p>
laag	<p><i>Uitkomstmaat: volledige remissie (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Fumaraten geven een significant hogere PGA-score 'clear / almost clear' (25%) vergeleken met placebo (4%).</p> <p><i>Altmeyer 1994, Mrowietz 2006, Mrowietz (b) 2005, Nugteren-Huying 1990, Nugteren-Huying 1990</i></p>

Inductietherapie – veiligheid

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Fumaraten zijn in het aantal bijwerkingen dat leidt tot voortijdig staken van de behandeling (5,0%) niet significant verschillend vergeleken met placebo (2%).</p> <p><i>Altmeyer 1994, Mrowietz 2006, Mrowietz (b)2005, Nugteren-Huying 1990, Nugteren-Huying 1990</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Fumaraten zijn geassocieerd met een hoger risico op bijwerkingen (76%) vergeleken met placebo (16%).</p> <p><i>Altmeyer 1994, Mrowietz 2006, Mrowietz (b) 2005, Nugteren-Huying 1990, Nugteren-Huying 1990</i></p>

Samengesteld fumarataatpreparaat versus octylfumaraat

Laag	<i>Uitkomstmaat: volledige remissie (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') na inductietherapie (belangrijk)</i>
	Een samengesteld fumaratpreparaat geeft een hogere PGA-score 'clear' (50%) vergeleken met een octylfumaratpreparaat (0%), maar het verschil is niet statistisch significant.
	<i>Nugteren-Huying 1990, Nugteren-Huying 1990</i>

Fumaraten versus methotrexaat

Laag	<i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i>
	Fumaraten geven geen significant hogere PASI 75-respons (19%) vergeleken met methotrexaat (24%).
	<i>Fallah Arani 2011</i>

Matig	<i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i>
	Fumaraten geven niet significant meer bijwerkingen (89%) vergeleken met methotrexaat (100%).
	<i>Fallah Arani 2011</i>

Fumaraten versus fumaraten in combinatie met calcipotriol 50 µg / g tweemaal daags

Matig	<i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde PASI-score na inductietherapie</i>
	Fumaraten gecombineerd met topicaal calcipotriol tweemaal daags geven een significant hogere PASI-reductie (76%) vergeleken met fumaraten monotherapie (52%).
	<i>Gollnick 2002</i>

Overige overwegingen

De meeste studies zijn verricht met het samengestelde fumaratpreparaat uit Duitsland (Fumaderm). De monopreparaten met enkel DMF zijn minder goed onderzocht voor psoriasis. Fumaderm is alleen beschikbaar in Duitsland. In andere Europese landen zijn fumaraten een niet-geregistreerd geneesmiddel en is Fumaderm beschikbaar via internationale apotheken. In het Verenigd Koninkrijk worden fumaraten voorgeschreven in gespecialiseerde centra voor met name patiënten die eerder hebben gefaald of intolerant zijn voor standaard systemische psoriasisbehandelingen en die niet in aanmerking komen voor behandeling met een biologic. In Nederland wordt vooral gebruikgemaakt van magistraal bereide fumaratpreparaten: combinatiepreparaten met DMF en het calciumzout van MEF (gelijkend op Fumaderm) en monopreparaten met enkel DMF of DMF met vertraagde afgifte (zie Tabel 33). De monopreparaten zouden even effectief zijn, maar minder bijwerkingen geven dan de samengestelde fumaratpreparaten. Deze hypothese is echter nog onvoldoende onderzocht. Een kleine RCT uitgevoerd in Nederland liet geen statistische significante verschillen in effectiviteit zien tussen Fumaderm en een DMF-monopreparaat. [Nieboer 1990] Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om een duidelijk voorkeur voor een specifieke fumaratpreparaat aan te geven. Alle fumaratpreparaten worden in principe vergoed door de zorgverzekeraars. Zie Tabel 33 voor een overzicht van de beschikbare fumaratpreparaten in Nederland.

De werkgroep pleit ervoor dat de fumaratbehandeling wordt voorgeschreven en controles worden uitgevoerd door een arts met ervaring met alle behandelingen van psoriasis, bij voorkeur een dermatoloog.

Tabel 33. *Overzicht van in Nederland beschikbare fumaratpreparaten.*

Fumaraatpreparaat	Bestanddelen	Beschikbaarheid
Samengestelde preparaten:		
Fumaraat 105 mg e.c. samengesteld	30 mg DMF + 75 mg Calcium-MEF	GMP apotheek De Magistrale Bereider (Capelle aan den IJssel)
Fumaraat 215 mg e.c. samengesteld	120 mg DMF + 95 mg Calcium-MEF	GMP apotheek De Magistrale Bereider (Capelle aan den IJssel)
Enkelvoudige preparaten:		
Dimethylfumaraat 30 mg e.c.	30 mg DMF	GMP apotheek De Magistrale Bereider (Capelle aan den IJssel)
Dimethylfumaraat 120 mg e.c.	120 mg DMF	GMP apotheek De Magistrale Bereider (Capelle aan den IJssel)
Dimethylfumaraat MSR + MVA 30 mg (Psorinovo)	30 mg DMF	GMP apotheek Mierlo-Hout (Helmond)
Dimethylfumaraat MSR + MVA 120 mg (Psorinovo)	120 mg DMF	GMP apotheek Mierlo-Hout (Helmond)
Dimethylfumaraat 120 mg maagsapresistent (Tecfidera)*	120 mg DMF	Biogen Netherlands B.V. (Badhoevedorp)
Dimethylfumaraat 240 mg maagsapresistent (Tecfidera)*	240 mg DMF	Biogen Netherlands B.V. (Badhoevedorp)

- Afkortingen: DMF, dimethylfumaraat; MEF, monoethylfumaraat; e.c., enteric coated; MSR, maagsapresistent; MVA, met vertraagde afgifte.*In Nederland geregistreerd en toegepast voor de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose.

Aanbevelingen

Fumaraten worden aanbevolen als inductiebehandeling voor psoriasis. In Nederland wordt voornamelijk gebruikgemaakt van magistraal bereide fumaratpreparaten die DMF en calcium-MEF bevatten (samengestelde fumaraten, gelijkend op Fumaderm®) of alleen DMF (monopreparaten), bevatten. Ten tijde van publiceren is Skilarence, geregistreerd fumaarzuur, beschikbaar gekomen. (Geregistreerd per april 2017).	↑↑*
Fumaraten worden aanbevolen als langetermijnonderhoudsbehandeling voor psoriasis. Het langetermijnveiligheidsprofiel van fumaraten is gunstig, maar er zijn relatief weinig gegevens beschikbaar over de effectiviteit en veiligheid van fumaraten op langere termijn.	↑↑*
Bijwerkingen zoals flushing kunnen mogelijk met doseringen acetylsalicylzuur (bijvoorbeeld 80 mg) leiden tot een afname van flushingklachten.	↑*
Het wordt aanbevolen om fumaraten te starten volgens een doseringsschema waarbij de dosering geleidelijk wordt opgehoogd.	↑↑*
Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met fumaraten regelmatig laboratoriumcontroles uit te voeren zoals vermeld in het schema (Tabel 30).	↑↑*

<p>Het wordt aanbevolen om in geval van een <i>leukocytenaantal</i> < 3000 / μl (is gelijk aan $3,0 \times 10^9$ / L) of een <i>lymfocytenaantal</i> < 500 / μl (is gelijk aan $0,5 \times 10^9$ / L) de fumaraatbehandeling voortijdig te staken.</p> <p>In geval van een <i>lymfocytenaantal</i> < 700 / μl (is gelijk aan $0,7 \times 10^9$ / L) wordt geadviseerd de fumaraatdosering te halveren voor 2-4 weken; indien het lymfocytenaantal persisterend daalt < 700 / μl, dient de fumaraatbehandeling gestopt te worden.</p>	<p>↑↑*</p>
<p>De incidentie van progressieve multifocale leuko-encefalopathie tijdens fumaratenbehandeling is onbekend. Het wordt geadviseerd om alert te zijn voor het optreden van neurologische symptomen gedurende de behandeling met fumaraten en zo nodig door te verwijzen naar de neuroloog.</p>	<p>↑*</p>

* Sterkte van de aanbeveling.

Referenties

- Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(6):977-81.
- Balak DM, Fallah-Arani S, Venema CM, Neumann HA, Thio HB. Addition of an oral histamine antagonist to reduce adverse events associated with fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;172(3):754-9.
- Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2011;164(4):855-61.
- Gollnick H, Altmeyer P, Kaufmann R, et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002;205(1):46-53.
- Hoefnagel JJ, Thio HB, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;149(2):363-9.
- Ismail N, Collins P, Rogers S, Kirby B, Lally A. Drug survival of fumaric acid esters for psoriasis: a retrospective study. *Br J Dermatol* 2014;171(2):397-402.
- Lijnen R, Otters E, Balak D, Thio B. Long-term safety and effectiveness of high-dose dimethylfumarate in the treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective single-blinded follow-up study. *J Dermatolog Treat* 2015;19:1-6.
- Linker RA, Haghikia A. Dimethyl fumarate in multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7(4):198-207.
- Mrowietz (a) U, Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med* 2005;11(1):43-8.
- Mrowietz (b) U, Spellman M. Dimethyl fumarate (BG00012) as an oral therapy for moderate to severe psoriasis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstract 406. 35th Annual ESDR Meeting 22-24th September 2005, Tübingen, Germany. *J Invest Dermatol* 2005;125(Suppl 1):A69.
- Mrowietz U, Reich K, Spellman MC. Efficacy, safety, and quality of life effects of a novel oral formulation of dimethyl fumarate in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase 3 study (Abstract P2816) American Academy of Dermatology 64th Annual Meeting March 3-7, 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl):Ab202.
- Nieboer C, de Hoop D, Langendijk PN, van Loenen AC, 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(1):33-7.
- Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, et al.; PML in Dutch MS Patients Consortium. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015;372(15):1474-6.
- Nugteren-Huying WM, van der Schroeff JG, Hermans J, Suurmond D. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134(49):2387-91.

- Nugteren-Huying WM, van der Schroeff JG, Hermans J, Suurmond D. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(2 Pt 1):311-2.
- O'Gorman J, Russell HK, Li J, Phillips G, Kurukulasuriya NC, Viglietta V. Effect of aspirin pretreatment or slow dose titration on flushing and gastrointestinal events in healthy volunteers receiving delayed-release dimethyl fumarate. *Clin Ther* 2015;37(7):1402-1419.e5.
- Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis--a retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7(7):603-11.
- SmPC tekst dimethylfumaraat.
- van Oosten BW, Killestein J, Barkhof F, Polman CH, Wattjes MP. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013;368(17):1658-9.

Apremilast (2017)

P.P.M. van Lümig, G.E. van der Kraaij

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van apremilast bij volwassen patiënten met chronische plaque type psoriasis?

Inleiding

Apremilast is een orale, kleinmoleculaire remmer van fosfodiësterase-4 (PDE4). Apremilast heeft een intracellulaire werking waarbij het een netwerk van pro-inflammatoire en anti-inflammatoire mediators moduleert. PDE4 is een cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP)-specifiek PDE en het dominante PDE in inflammatoire cellen. De remming van PDE4 veroorzaakt een stijging van de intracellulaire cAMP-concentratie, wat op zijn beurt zorgt voor een downregulatie van de inflammatoire respons door de expressie van TNF-alfa, IL-23, IL-17 en andere inflammatoire cytokines te moduleren. Cyclisch AMP moduleert ook de concentratie van anti-inflammatoire cytokines zoals IL-10. Deze pro- en anti-inflammatoire mediators zijn betrokken gebleken bij psoriasis en artritis psoriatica.

Apremilast is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassen patiënten die geen respons hebben vertoond op of die een contra-indicatie hebben voor, of die intolerant zijn voor een andere systemische behandeling, zoals ciclosporine, methotrexaat of PUVA (psoraleen en ultraviolet-A-licht). [SmPC tekst apremilast]

Apremilast	
Registratie voor psoriasis	Januari 2015 (EMA)
Aanbevolen startdosering	Zie Tabel 34 voor dosistitratie
Aanbevolen onderhoudsdosering	30 mg 2 keer per dag
TOA: tijd tot 25% van de patiënten een PASI 75 heeft behaald.	Ongeveer 11 weken*
Responspercentage na 16 weken	PASI 75 in 34,2% PASI 90 in 8,5%

- O.b.v. figuur 4a Papp (a) et al. 2015, geen exacte getallen beschikbaar

Instructies voor gebruik

Voorafgaand aan de behandeling

- Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten op te nemen in een register (indien beschikbaar).
- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (zoals DLQI / Skindex-29 of -17)
- Anamnese en lichamelijk onderzoek naar inzicht behandelend arts.
- Laboratoriumparameters
- Zwangerschapstest en bespreek anticonceptie
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (zoals DLQI / Skindex-29 of -17)
- Anamnese en lichamelijk onderzoek
- Op indicatie: laboratoriumonderzoek
- Anticonceptie.
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Na de behandeling

Er kan geen advies gegeven worden ten aanzien van de duur van het gebruik van anticonceptie na het staken van de behandeling. De producent adviseert om anticonceptie te gebruiken tot 28 dagen na de laatste inname van apremilast (voor vrouwen). Dit advies is echter gebaseerd op preklinische gegevens. Om deze reden werd in de registratiestudies van apremilast protocollair bepaald dat tot en met 28 dagen na behandeling anticonceptie moest worden gebruikt en de analyse van de studieresultaten toonde na deze periode geen negatieve effecten. De protocollaire anticonceptie tot en met 28 dagen na de behandeling voor mannen en vrouwen wordt ook weergegeven –inclusief de achterliggende data- in het European Public Assessment Report (EPAR, p.174) voor Otezla, beschikbaar via de EMA-website. Voor mannelijke patiënten adviseren wij daarom tevens 28 dagen anticonceptie na stoppen apremilast.

Laboratoriumonderzoek

Laboratoriumonderzoek voorafgaand aan de behandeling

- Chemie (creatinine, ALAT)
- Hematologie (Hb, Ht, leukocyten en leukocytendifferentiatie, trombocyten)
- Zwangerschapstest
- Screening voor hepatitis B en C en hiv. Er zijn te weinig gegevens beschikbaar om een definitief advies hierover te kunnen geven
- Verdere specifieke tests worden uitgevoerd op basis van klinische symptomen, risico's en blootstelling.

Laboratoriumonderzoek tijdens de behandeling: op indicatie op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek

Dosering

De aanbevolen dosis apremilast is 30 mg tweemaal daags oraal ingenomen, 's ochtends en 's avonds met een tussentijd van ongeveer twaalf uur. De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden ingenomen met of zonder voedsel. Er zijn geen voedselrestricties. Een schema voor initiële dosistitratie, zoals weergegeven in Tabel 34, is vereist. Na initiële titratie is hertitratie niet noodzakelijk.

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

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

Tabel 34. Schema voor dosistitratie

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

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml / min, bepaald op basis van de Cockcroft-Gault-formule) wordt aanbevolen om apremilast enkel voor de middag (AM) in Tabel 34 te titreren en de namiddagdoses (PM) over te slaan en is de dosistitratie als volgt: dag 1 t/m 3: 's ochtends 10 mg, dag 4 en 5: 's ochtends 20 mg en dag 6: 's ochtends 30 mg. Daarna 30 mg eenmaal daags.

Als de patiënt een dosis is vergeten, moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden ingenomen. Als het bijna tijd is voor de volgende dosis, mag de vergeten dosis niet worden ingenomen en moet de volgende dosis op het normale tijdstip worden ingenomen.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen
- Zwangerschap
- Borstvoeding
- Bepaalde stofwisselingsziekten (patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken).

Relatieve contra-indicaties

- Ernstig verminderde nierfunctie (dosisaanpassing)
- Ondergewicht. Patiënten met ondergewicht bij het begin van de behandeling moeten hun lichaamsgewicht regelmatig laten controleren. Bij onverklaarbaar en klinisch significant gewichtsverlies moeten deze patiënten door een arts worden onderzocht en moet stopzetting van de behandeling overwogen worden
- Levend verzwakte vaccins
- Depressie en/of angststoornis
- Comedicatie (sterkte inductoren van CYP3A4-enzym)

Bijwerkingen/veiligheid

Tabel 35. Overzicht van belangrijke bijwerkingen (gebaseerd op SmPC tekst)

Frequentie	
Zeer vaak (> 10%)	Misselijkheid en diarree (verdwijnen doorgaans binnen 4 weken)
Vaak (1–10%)	Braken, dyspepsie, gastro-oesofageale refluxziekte, buikpijn, frequente stoelgang. Verminderde eetlust. Bovensteluchtweginfectie (zoals nasofaryngitis), bronchitis, hoesten. Rugpijn. Vermoeidheid. Slapeloosheid, (spannings)hoofdpijn, migraine. Depressie.

- (Farmacotherapeutisch kompas: geraadpleegd 21-06-2016): Voor een uitgebreid overzicht van mogelijke bijwerkingen, zie SmPC tekst van apremilast.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Diarree en misselijkheid

De meest gemelde bijwerkingen in klinisch fase III-onderzoek waren maag-darmstelselaandoeningen waaronder diarree (15,7%) en misselijkheid (13,9%). Deze bijwerkingen op het maag-darmstelsel waren voornamelijk van lichte tot matige ernst, waarbij 0,3% van de diarree en 0,3% van de misselijkheid als ernstig werd gemeld. Bijwerkingen op het maag-darmstelsel traden gewoonlijk in de eerste twee weken van de behandeling op en verdwenen meestal binnen vier weken.

Gewichtsverlies

Het gewicht van de patiënten werd regelmatig gemeten tijdens de klinische onderzoeken. Het gemiddelde gewichtsverlies dat werd waargenomen bij patiënten die tot 52 weken met apremilast werden behandeld, bedroeg 1,99 kg. In totaal werd bij 14,3% van de patiënten die apremilast kregen een gewichtsverlies van 5-10% waargenomen, terwijl bij 5,7% van de patiënten die apremilast kregen een gewichtsverlies van meer dan 10% werd waargenomen. Geen van deze patiënten ondervond manifeste klinische gevolgen van dit gewichtsverlies. In totaal werd bij 0,1% van de patiënten die apremilast kregen de behandeling stopgezet omwille van verlaagd gewicht als bijwerking. Patiënten met ondergewicht bij het begin van de behandeling moeten hun lichaamsgewicht regelmatig laten controleren. Bij onverklaarbaar

en klinisch significant gewichtsverlies moeten deze patiënten door een arts worden onderzocht en moet stopzetting van de behandeling overwogen worden.

Depressie

Tijdens de placebogecontroleerde periode van de klinische fase III-onderzoeken naar psoriasis, werd depressie gemeld door 1,2% (14 / 1184) van de patiënten die met apremilast behandeld werden, vergeleken met 0,5% (2 / 418) van de patiënten die een placebo kregen. Geen van deze meldingen van depressie was ernstig of leidde tot beëindiging van deelname aan het onderzoek.

Er zijn gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag gezien tijdens behandeling met apremilast bij patiënten met en zonder een voorgeschiedenis van depressie. Dit gebeurde in klinische onderzoeken bij 1 tot 10 op de 1.000 patiënten en als postmarketingmeldingen. Daarnaast zijn er meldingen van voltooide suïcide bij patiënten die behandeld werden met apremilast.

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) adviseert zorgverleners hier alert op te zijn. Deze nieuwe informatie staat in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en de bijsluiters.

Beoordeel de balans tussen risico's en werkzaamheid van behandeling met apremilast zorgvuldig bij:

- o patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische klachten
- o patiënten die geneesmiddelen gebruiken die psychiatrische klachten kunnen veroorzaken
 - Stop de behandeling met apremilast wanneer:
- o patiënten nieuwe of verergerende psychiatrische klachten ervaren
- o er suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag bij de patiënt wordt geconstateerd
 - Instrueer patiënten en verzorgers de voorschrijvende arts te informeren over elke gedrags- of stemmingsverandering en over elk symptoom van suïcidale gedachten

Interacties

Gelijktijdige toediening van de sterke inductor van het cytochroom-P450-enzym 3A4 (CYP3A4), rifampicine, resulteert in een daling van de systemische blootstelling van apremilast. Dit kan leiden tot een verlies van werkzaamheid van apremilast. Daarom is het gebruik van sterke inductoren van het CYP3A4-enzym (bijv. rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid) in combinatie met apremilast niet aanbevolen.

Er was geen geneesmiddelinteractie met ketoconazol, methotrexaat en orale anticonceptiva.

Overdosering

Apremilast werd onderzocht bij gezonde proefpersonen met een maximale dagdosis van 100 mg (gegeven als 50 mg tweemaal daags) gedurende 4,5 dag zonder aanwijzingen van dosisbepalende toxiciteit. Bij overdosering wordt aangeraden de patiënt te controleren op verschijnselen of symptomen van bijwerkingen en een geschikte symptomatische behandeling in te stellen.

Langetermijnveiligheid

Papp et al. publiceerden in een posterabstract in 2015 de adverse events (AE) gerapporteerd in een RCT (ESTEEM 1) met een open-label-extended-fase (week 0-104). In deze studie werden 804 patiënten gerandomiseerd en 444 patiënten continueerden de behandeling met apremilast in het tweede jaar. Adverse events die bij $\geq 5\%$ van de patiënten voorkwamen in het eerste jaar (week 0-52) waren: diarree (18,7%), misselijkheid (15,2%), bovensteluchtweginfecties (18,2%), nasofaryngitis (13,7%), spanningshoofdpijn (9,6%) en hoofdpijn (6,5%). In het tweede jaar (week 52-104) waren dit bovensteluchtweginfecties (9,7%) en nasofaryngitis (6,8%). De meeste bijwerkingen waren mild of matig ernstig. Adverse events waren voor 7,8% van de patiënten in het eerste jaar en 2,9% van de patiënten in het tweede jaar reden om de behandeling te staken. Ernstige adverse events (SAE) traden op bij 4,5% en 5,4% van de patiënten in week 0-52 respectievelijk week 52-

104. Er werden twee ernstige depressies gerapporteerd en er werden 6 (1,4%) ernstige infecties gerapporteerd, waarvan geen opportunistische infecties. Er waren geen reactivaties van tuberculose. Een 69-jarige patiënt bekend met diabetes mellitus, hypertensie en hyperlipidemie overleed ten gevolge van een CVA na 666 dagen apremilast. Een 30-jarige vrouw bekend met longoedeem, hartfalen, gewichtstoename en slaapapneu overleed als gevolg van een onbekende oorzaak. Er waren geen klinisch relevante veranderingen van laboratoriumwaarden en geen nieuwe veiligheidssignalen. [Papp (b) 2015]

Bijzondere aspecten van de behandeling

Infectierisico

In (fase II / III) onderzoeken kwamen bovensteluchtweginfecties vaker voor in de apremilastgroep dan in de placebogroep. Er zijn geen reactivaties van tuberculose of opportunistische infecties beschreven.

Chirurgie

Het effect van het tijdelijk staken of continueren van apremilast bij chirurgische ingrepen is niet onderzocht. Derhalve kan de werkgroep hier op dit moment geen advies over geven.

Zwangerschap

Apremilast is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Zwangerschap moet worden uitgesloten alvorens de behandeling kan worden gestart. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van apremilast bij zwangere vrouwen. Op basis van gebrek aan bewijs wordt ook paternal use afgeraden.

Borstvoeding

Apremilast mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek bij muizen werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke muizen bij blootstellingsniveaus die driemaal de klinische blootstelling waren en bij vrouwelijke muizen bij blootstellingsniveaus die even hoog waren als de klinische blootstelling.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Er is geen betekenisvol verschil in de farmacokinetiek van apremilast tussen patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie en vergelijkbare gezonde proefpersonen (n = 8 voor beide groepen). De resultaten ondersteunen het feit dat er geen dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten met een licht en matig verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR lager dan 30 ml / min / 1,73 m² of creatinineklaring <30 ml / min) moet de dosis apremilast verlaagd worden naar eenmaal daags 30 mg.

Voor initiële dosistitratie in deze groep verwijzen we naar het stuk onder 'Dosering'. In de klinische onderzoeken naar psoriasis of artritis psoriatica was het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie vergelijkbaar met dat van patiënten met een normale nierfunctie. In de klinische onderzoeken werd de veiligheid van apremilast niet onderzocht bij patiënten met psoriasis of artritis psoriatica die een matig of ernstig verminderde nierfunctie hebben.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van apremilast en zijn belangrijkste metaboliet, M12, wordt niet beïnvloed door een matig of ernstig verminderde leverfunctie. Dit is onderzocht bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie zonder andere comorbiditeit dus zonder psoriasis of artritis psoriatica. Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor patiënten met een

verminderde leverfunctie. Het gebruik van apremilast bij patiënten met levercirrose is niet onderzocht. De veiligheid van apremilast werd niet onderzocht bij patiënten met psoriasis of artritis psoriatica met een verminderde leverfunctie.

Gewichtsverlies

Patiënten met ondergewicht bij het begin van de behandeling moeten hun lichaamsgewicht regelmatig laten controleren. Bij onverklaarbaar en klinisch significant gewichtsverlies moeten deze patiënten door een arts worden onderzocht en moet stopzetting van de behandeling overwogen worden.

Oudere patiënten

Apremilast werd onderzocht bij jonge en oudere gezonde proefpersonen. Bij oudere proefpersonen (65 tot 85 jaar) is de blootstelling aan apremilast ongeveer 13% hoger in AUC en ongeveer 6% hoger in C_{max} dan die bij jonge proefpersonen (18 tot 55 jaar). Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens over proefpersonen ouder dan 75 jaar in klinisch onderzoek. Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor oudere patiënten. In de klinische onderzoeken werden geen algemene verschillen waargenomen in het veiligheidsprofiel van patiënten ≥65 jaar en volwassen patiënten <65 jaar.

Maligniteiten

Er is geen verhoogd risico op maligniteiten geïdentificeerd. Langetermijndata zijn niet beschikbaar.

Kwaliteit van bewijs

Samenvatting van de literatuur

Er werden vier studies geïncludeerd in de literatuuranalyse. De belangrijkste uitkomsten zijn weergegeven in de summary of findings (SoF) tabel, zie bijlage 1A (apremilast).

Apremilast vs. placebo. [Papp 2012, Papp (a) 2015]

Bij de analyse is uitgegaan van de geregistreerde dosering apremilast 30 mg 2 dd. Significant meer patiënten bereikten een PASI 75-respons met apremilast 30 mg 2 dd ten opzichte van placebo (lage kwaliteit van bewijs). Dit geldt ook voor het bereiken van een PASI 90-respons en PGA 'clear / almost clear'. (lage kwaliteit van bewijs). Er was geen significant verschil in het aantal patiënten dat volledige remissie bereikte na zestien weken (zeer lage kwaliteit van bewijs). Er lijkt sprake te zijn van een dosis respons gradiënt gelet op de effectiviteit van apremilast 20 mg 2 dd en 10 mg 2 dd. [Papp 2012, Papp 2013]

Het aantal patiënten dat uitviel uit de studie vanwege bijwerkingen was niet significant verschillend voor apremilast 30 mg 2 dd en placebo (lage kwaliteit van bewijs).

Het aantal patiënten met ten minste één bijwerking na zestien weken was groter in de apremilastgroepen ten opzichte van de placebogroep (matige kwaliteit van bewijs). Het aantal patiënten bij wie ten minste één ernstige bijwerking optrad na zestien weken was gelijk voor beide groepen (lage kwaliteit van bewijs).

De gemiddelde afname in DLQI gemeten na zestien weken was groter, (-2,5 lager) bij patiënten behandeld met apremilast ten opzichte van placebo (zeer lage kwaliteit van bewijs). [Strand 2013]

Op de lange termijn (24 weken) bereikten significant meer patiënten een PASI 75-respons met apremilast ten opzichte van placebo (zeer lage kwaliteit van bewijs), bereikten significant meer patiënten een PASI 90 (zeer lage kwaliteit van bewijs) en significant meer patiënten een PGA 'clear / almost clear' zeer lage kwaliteit van bewijs).

Apremilast vs. andere behandelingen

Er werden geen onderzoeken geïnccludeerd waarin apremilast vergeleken werd met een andere behandeling.

Conclusies

Inductietherapie – effectiviteit

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten bereiken een PASI 75-respons met apremilast vergeleken met placebo na inductietherapie (34,2 versus 5,4%).</p> <p><i>Papp 2012, Papp (a) 2015</i></p>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Significant meer patiënten bereiken een PASI 90-respons met apremilast vergeleken met placebo na inductietherapie (14,8% versus 1,1%).</p> <p><i>Papp 2012, Papp (a) 2015</i></p>
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: volledige remissie (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat volledige remissie bereikt tussen apremilast en placebo (2,3% versus 0%).</p> <p><i>Papp 2012</i></p>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear' / 'almost clear') na inductie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten bereikten een PGA 'clear / almost clear' na inductietherapie met apremilast vergeleken met placebo (23,2% versus 5,9%).</p> <p><i>Papp 2012, Papp (a) 2015</i></p>

Inductietherapie – veiligheid

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat vanwege bijwerkingen voortijdig stopt met de studie tussen apremilast en placebo (6,0% versus 3,8%).</p> <p><i>Papp 2012, Papp (a) 2015</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Het aantal patiënten met ten minste één bijwerking is hoger bij behandeling met apremilast dan met placebo (70,8% versus 57,8%).</p>

	<i>Papp 2012, Papp (a) 2015</i>
--	---------------------------------

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tussen apremilast en placebo (2,2% versus 2,7%).</p> <p><i>Papp 2012, Papp (a) 2015</i></p>
------	--

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: gemiddelde afname van de DLQI-score ten opzicht van baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>De gemiddelde afname van de DLQI-score ten opzichte van baseline is groter (-2,5 lager) voor apremilast vergeleken met placebo.</p> <p><i>Strand 2013</i></p>
-----------	--

Langetermijntherapie – effectiviteit

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten bereiken een PASI 75-respons met apremilast vergeleken met placebo na langetermijntherapie (39,8% versus 6,8%).</p> <p><i>Papp 2012</i></p>
-----------	--

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Significant meer patiënten bereiken een PASI 90-respons met apremilast vergeleken met placebo na langetermijntherapie (14,8% versus 1,1%).</p> <p><i>Papp 2012</i></p>
-----------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten bereiken een PGA 'clear / almost clear' met apremilast vergeleken met placebo na langetermijntherapie (34,1% versus 6,8%).</p> <p><i>Papp 2012</i></p>
------	--

Langetermijntherapie – veiligheid

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p>
-----------	---

	Op de lange termijn trad bij 31 van de 67 patiënten (46,3%) in de apremilastgroep ten minste één bijwerking op. Er was geen vergelijking met placebo mogelijk. <i>Papp 2012</i>
Zeer laag	<i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i> Op de lange termijn trad bij 0 patiënten in de apremilastgroep een ernstige bijwerking op. Er was geen vergelijking met placebo mogelijk. <i>Papp 2012</i>

Overige overwegingen

Apremilast is een middel dat tweemaal daags oraal ingenomen wordt. Apremilast is effectief voor de behandeling van matig tot ernstige chronisch plaque type psoriasis. De maximale effectiviteit wordt bereikt na zestien weken behandeling. Bij patiënten met een sterke voorkeur voor een oraal middel kan apremilast overwogen worden voor het starten van een biologic. Bijkomend voordeel kan zijn dat laboratoriumcontrole alleen op indicatie plaatsvindt tijdens behandeling.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn diarree, misselijkheid en gewichtsverlies. Diarree en misselijkheid treden gewoonlijk in de eerste twee weken van de behandeling op, zijn voornamelijk van licht tot matige ernst, en verdwijnen meestal binnen vier weken. Patiënten met ondergewicht bij het begin van de behandeling moeten hun lichaamsgewicht regelmatig laten controleren. Bij onverklaarbaar en klinisch significant gewichtsverlies kan stopzetting van de behandeling overwogen worden. Over de veiligheid op de lange termijn is nog weinig bekend. De effectiviteit en veiligheid van vaccineren tijdens behandeling met apremilast is niet onderzocht. Tijdens behandeling met apremilast zijn relatief weinig laboratoriumcontroles nodig vergeleken met andere systemische therapieën. Apremilast behoort tot de categorie intramurale geneesmiddelen, waarvoor een add-on-regeling bestaat.

Aanbevelingen

Apremilast kan overwogen worden als inductietherapie voor chronische plaque type psoriasis.	↑*
Apremilast kan overwogen worden als onderhoudsbehandeling bij patiënten met chronische plaque type psoriasis.	↑*
Er zijn relatief weinig gegevens beschikbaar over de veiligheid op langere termijn.	

* Sterkte van de aanbeveling.

Referenties

- Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: A randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9843):738-46.
- Papp KA, Kaufmann R, Thaci D, Hu C, Sutherland D, Rohane P. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(3):e376-e383.
- Papp (a) K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and safety trial evaluating the effects of apremilast in psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015;73(1):37-49.

- Papp (b) KA, Reich K, Sobell JM, et al. Two-year safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a phase 3, randomized, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol* 2015;72(5):AB256.
- SmPC tekst apremilast.
- Strand V, Hu A, Day R, Sloan V. Improved quality of life with apremilast (APR) in the treatment of psoriasis: Results from a phase IIb randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):AB154.

Adalimumab (2017)

P.P.M. van Lümig, L.L.A. Lecluse

Gebaseerd op Thio/de Jong, EDF guideline psoriasis 2015

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van adalimumab bij volwassen patiënten met chronische plaque type psoriasis?

Inleiding

Adalimumab is een subcutaan toe te dienen humaan monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan TNF en de biologische werking van TNF neutraliseert door de interactie van TNF met de p55- en p75-TNF-receptoren op het oppervlak van cellen te blokkeren. Adalimumab is bestemd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassen patiënten en bij kinderen en adolescenten (vanaf 4 jaar) die in aanmerking komen voor systemische therapie. Zie voor verdere informatie over kinderen de hoofdstukken 'Psoriasis bij kinderen' en 'Biosimilars'. Keuze van behandeling bij patiënten met psoriasis het European public assessment report van de European Medicines Agency (EMA) en de SmPC tekst. [European Medicines Agency 2015, SmPC tekst adalimumab]

Adalimumab	
Registratie voor psoriasis	December 2007 (EMA)
Aanbevolen startdosering	Oplaaddosis: 80 mg subcutaan
Aanbevolen onderhoudsdosering	40mg per 2 weken te beginnen 1 week na oplaaddosis*
TOA: tijd tot 25% van de patiënten een PASI 75-respons bereikt	4,6 weken [Nast 2013]
Responspercentage na 16 weken	PASI 75 in 53-80% PASI 90 in 24-52%

*Er is ruimte voor aanpassing van de dosering en frequentie van toediening.

Instructies voor gebruik

Voorafgaand aan de behandeling

- Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten op te laten nemen in een register (indien beschikbaar)
- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (zoals DLQI / Skindex-29 of -17)
- Anamnese en lichamelijk onderzoek moet zich richten op eerdere blootstelling aan behandelingen, maligniteiten, infecties, congestief hartfalen en neurologische symptomen naar inzicht behandelend arts
- Aanbevolen maatregelen zijn onder meer:
 - Controleer op maligniteiten, vooral huidkanker en premaligne laesies
 - Laboratoriumparameters (zie Tabel 36)
 - Uitsluiting van tuberculose (zie hoofdstuk 'Tuberculosescreening')
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- Zwangerschapstest en bespreek anticonceptie
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (zoals DLQI / Skindex-29 of -17)
- Aandacht in de anamnese en het lichamelijk onderzoek voor infecties, maligniteiten, congestief hartfalen en neurologische symptomen.
- Laboratoriumonderzoek (zie Tabel 36)
- Anticonceptie
- Uitvragen risico op tuberculose en op indicatie testen
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Na de behandeling

- Aan vrouwen in de vruchtbare levensfase dient te worden geadviseerd om adequate anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen tot ten minste vijf maanden na de laatste behandeling met adalimumab. Op basis van beperkte data wordt paternal use van anti-TNF-alfa biologisch niet afgeraden.

Tabel 36. Aanbevolen laboratoriumcontroles adalimumab

Parameter	Tijd in maanden	
	Voorafgaand aan behandeling	Elke 3-6 maanden tijdens behandeling
Bloedbeeld	X	X
Lever enzymen (ALAT, γ GT)	X	X
Serum kreatinine	X	X
Urine status	X	
(urine) Zwangerschapstest	X	
CRP	X	
HBV / HCV	X	
HIV	X	
TBC screening	X	
Antinucleaire antistoffen (ANA)*	X	

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

**Dit is geen standaardbepaling, de werkgroep is het eens dat een ANA-bepaling vóór een behandeling overwogen kan worden, deze uitgangswaarde kan van nut zijn om eventuele auto-immunmanifestaties beter te duiden. Dit speelt met name bij infliximab, adalimumab en etanercept een rol.*

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen
- Actieve infecties van klinische betekenis (zoals actieve tuberculose)
- Congestief hartfalen (NYHA klasse III / IV)
- Zwangerschap / lactatie
- Levend verzwakte vaccins.

Relatieve contra-indicaties

- Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva
- Chronische hepatitis B en hepatitis C (overleg met hepatoloog of gestart kan worden)
- Latente tuberculose
- Voorgeschiedenis van terugkerende of ernstige infecties
- Gelokaliseerde infecties
- Onderliggende aandoeningen die een verhoogde kans geven op infecties
- Psoriasispatiënten met bijkomende systemische lupus erythematosus of multiple

- sclerose
- PUVA > 200 behandelingen (vooral indien gevolgd door ciclosporinegebruik)
- Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen.

Bijwerkingen/veiligheid

Tabel 37. Overzicht belangrijke bijwerkingen

<p>Zeer frequent</p>	<p>Reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem op de injectieplaats), luchtweginfecties (waaronder lagere- en hogere luchtweginfecties, pneumonie, sinusitis, faryngitis, nasofaryngitis en virale herpes pneumonie), leukopenie (waaronder neutropenie en agranulocytose), anemie; hypersensitiviteit, allergieën (waaronder hooikoorts); verhoogde lipiden; hoofdpijn; buikpijn, misselijkheid en braken; verhoogde leverenzymen; uitslag (waaronder schilferende uitslag); skeletspierpijn</p>
<p>Frequent</p>	<p>Systemische infecties (waaronder sepsis, candidiasis en influenza), intestinale infecties (waaronder virale gastro-enteritis), huid- en onderhuidinfecties (waaronder paronychia, cellulitis, impetigo, fasciitis necroticans en herpes zoster), oorontstekingen, orale infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en tandinfecties), genitale infecties (waaronder vulvovaginale schimmelinfectie), urineweginfecties (waaronder pyelonefritis), schimmelinfecties, gewrichtsinfecties; huidkanker met uitzondering van melanoom (waaronder basaalcelcarcinoom en epitheelcelcarcinoom), benigne neoplasma; leukocytose, trombocytopenie; hypersensitiviteit, allergieën (waaronder hooikoorts); hypokaliëmie, verhoogd urinezuur, afwijkend bloednatrium, hypocalciëmie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratie; stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, slapeloosheid; paresthesieën (waaronder hypo-esthesie), migraine, zenuwwortelcompressie; visusstoornis, conjunctivitis, blefaritis, zwelling van het oog; draaiduizeligheid; tachycardie; hypertensie, blozen, hematoom; astma, dyspneu, hoesten; maag-darmbloeding, dyspepsie, refluxoesofagitis, siccasyndroom; cholecystitis en cholelithiasis, hepatische steatose, verhoogd bilirubine; verergering of het ontstaan van psoriasis (inclusief psoriasis pustulosa palmoplantaris), urticaria, blauwe plekken (waaronder purpura), dermatitis (waaronder eczeem), breken van de nagels, overmatig zweten, alopecia), pruritus; spierspasmen (waaronder verhoging van de hoeveelheid creatininesfosfokinase in het bloed); nierfunctiestoornissen, hematurie; pijn op de borst, oedeem, koorts; stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op autoantilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed; vertraagd herstel</p>

Zie voor volledige lijst bijwerkingen SmPC tekst adalimumab. [European Medicines Agency 2015]

In placebogecontroleerde studies waren reacties op de injectieplaats (roodheid, jeuk, pijn, zwelling, bloeding) de meest frequent gemelde adverse events (AE), die zich voordeden bij 14% van de patiënten behandeld met adalimumab vergeleken met 8% van de patiënten die placebo kregen.

Het gebruik van adalimumab kan geassocieerd zijn met infectieuze bijwerkingen. Deze bestonden voornamelijk uit bovensteluchtweginfecties, bronchitis en urineweginfecties. Ernstigere infecties omvatten infectieuze endocarditis, pneumonie, septische artritis, infecties van prothesen en postoperatieve infecties, erysipelas, cellulitis, diverticulitis en pyelonefritis. [Haque 2014] Hematologische bijwerkingen, waaronder trombocytopenie en leukopenie, zijn zelden gemeld voor adalimumab.

Andere zeldzame bijwerkingen van adalimumab zijn ernstige allergische reacties (huiduitslag, urticaria, jeuk, ademhalingsproblemen, druk op de borst en zwelling van de mond, gezicht, lippen of tong). Langetermijngegevens van de wereldwijde klinische studies zijn beschikbaar en melden geen nieuwe veiligheidssignalen en een veiligheidsprofiel consistent met de bekende informatie over de anti-TNF-klasse. [Burmester 2013]

Behandeling met adalimumab kan leiden tot de vorming van autoantistoffen en zelden tot de ontwikkeling van een lupus-like-syndroom.

Maligniteiten, vooral lymfomen, geassocieerd met het gebruik van adalimumab komen zeer zelden voor. [Alwawi 2008, Esposito 2012, Tracey 2008, Traczewski 2008]
Bijwerkingen zouden meer kunnen voorkomen bij ouderen patiënten, die meestal gevoeliger zijn voor de effecten van adalimumab dan jongere volwassenen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van patiënten met een verminderde nierfunctie. Adalimumab is onderzocht bij kinderen en adolescenten met psoriasis vanaf 4 jaar, zie verder hoofdstuk 'Psoriasis bij kinderen', label en data SmPC tekst.

Non-melanoma huidkanker: In placebogecontroleerde studies verschilde het aantal non-melanoma huidmaligniteiten niet significant tussen adalimumab en placebo of tussen adalimumab en methotrexaat in een gerandomiseerde gecontroleerde trial. [Saurat 2008]

Congestief hartfalen: verergering van congestief hartfalen bij patiënten met een pre-existent congestief hartfalen kan voorkomen en daarom is matig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III / IV) een contra-indicatie voor het gebruik van adalimumab.

Overdosis/maatregelen in geval van overdosering

Dosisbeperkende toxiciteit is niet onderzocht in klinische studies. De hoogste onderzochte dosis is meerdere intraveneuze infusies met 10 mg / kg. [European Medicines Agency 2015]

Interacties tussen geneesmiddelen

Tabel 38. Overzicht van de belangrijkste geneesmiddelen met mogelijke interacties

Geneesmiddel	Soort interactie
Immunosuppressiva (ciclosporine, MTX en biologics waaronder anakinra en abatacept)	Verhoogde immunosuppressie
PUVA	Huidkankerrisico [Archier 2012, Pouplard 2013]

Langetermijnveiligheid

Adalimumab is tot 60 maanden of langer onderzocht bij 9035 patiënten in de belangrijkste gecontroleerde en open-labelonderzoeken. Bij deze onderzoeken waren patiënten betrokken met verschillende aandoeningen waaronder psoriasis. In de belangrijkste gecontroleerde onderzoeken kregen 5839 patiënten adalimumab en 3551 patiënten een placebo of actieve comparator tijdens de gecontroleerde periode.

Het deel van de patiënten dat de behandeling staakte omwille van bijwerkingen tijdens het dubbelblinde gecontroleerde deel van de belangrijkste onderzoeken bedroeg 5,7% voor de patiënten die adalimumab gebruikten en 5,4% voor met controle behandelde patiënten. [European Medicines Agency 2015]

Er werden geen verschillen gevonden tussen adalimumab en placebo in het aantal patiënten met ten minste één adverse event (AE) (RR 1,04 [95%-Betrouwbaarheidsinterval 0,93-1,16]), matige kwaliteit van bewijs), het risico op serious adverse events (SAE) (RR 0,75 [95%-Betrouwbaarheidsinterval 0,14-3,95]), lage kwaliteit van bewijs) en het staken van de behandeling vanwege een adverse event (RR 0,87 [95%-Betrouwbaarheidsinterval 0,24-3,23]), lage kwaliteit van bewijs) na langetermijnbehandeling (24 weken). [Asahina 2010, Nast 2015]

Bijzondere aspecten van de behandeling

Infecties

Bij controles tijdens de behandeling moet er rekening mee worden gehouden dat symptomen zoals koorts kunnen worden onderdrukt tijdens anti-TNF-therapie. Extra aandacht is nodig wanneer patiënten komen uit gebieden waar bepaalde opportunistische infecties endemisch

zijn. Zoals bij andere immunosuppressieve geneesmiddelen, mogen TNF-antagonisten niet worden toegediend bij patiënten met actieve infecties.

Chirurgie

Men kan bij operaties TNF-alfablokkers perioperatief blijven gebruiken omdat geen sprake is van een duidelijk verhoogd risico op postoperatieve wondgenezingsstoornissen of infectie. In individuele gevallen (met name bij een comorbiditeit als diabetes mellitus of bij een mogelijk besmette operatie) kan overwogen worden toch te stoppen met TNF-alfablokkers en / of antibiotica toe te dienen. Zie voor volledige informatie richtlijn Verantwoord gebruik biologics.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid klinische gegevens over het gebruik van adalimumab bij zwangere vrouwen. Bij een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij apen waren er geen aanwijzingen voor toxiciteit voor de moeder, embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar over de postnatale toxiciteit van adalimumab. Doordat adalimumab remmend werkt op TNF-alfa, kan toediening van het middel tijdens de zwangerschap invloed hebben op de normale immuunresponsen bij de pasgeborene. Adalimumab passeert de placenta. Vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt sterk aanbevolen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken om zwangerschap te voorkomen en het gebruik daarvan gedurende ten minste vijf maanden na de laatste adalimumabbehandeling voort te zetten. Op basis van beperkte data wordt paternal use van anti-TNF-alfa biologic niet afgeraden.

Pasgeborenen van moeders die adalimumab gebruiken, mogen geen levend verzwakte vaccins toegediend krijgen tot minimaal vijf maanden na de laatste toediening aan de moeder. Voor verdere informatie zie het hoofdstuk 'Zwangerschap'. [European Medicines Agency 2015]

Immunogeniciteit

Recente studies toonden aan dat antistoffen tegen adalimumab worden gevormd in 45% tot 49% van de psoriasispatiënten en dat antistoffen geassocieerd waren met lagere adalimumab-dalconcentraties, verlies van respons of nonrespons op adalimumab. [Lecluse 2010, Mahil 2013, Menting 2014] Gegevens met betrekking tot de invloed van antistoffen op bijwerkingen zijn schaars voor psoriasis. [Lecluse 2010, Mahil 2013, Menting 2014] Voor verdere informatie zie het hoofdstuk 'Serumspiegel- en antistofbepaling'.

Biosimilars

Een biosimilar voor adalimumab is tot nu toe niet geregistreerd. Onlangs is in de VS een eerste biosimilar geregistreerd van adalimumab voor plaque psoriasis en reumatoïde artritis. Dit middel is echter nog niet op de markt. De verwachting is dat er verschillende adalimumab biosimilars zullen komen in de volgende jaren. Aanvragen voor de Europese markt zijn ook gaande. Het patent van adalimumab loopt eind 2016 af in de VS en in april 2018 in Europa. Er is één studie gepubliceerd met een biosimilar van adalimumab in een klinische trial. [Jani 2015]

In deze studie bij anti-TNF-naïeve patiënten met reumatoïde artritis werden gedurende twaalf weken behandeling geen verschillen bemerkt in effectiviteit en veiligheid tussen adalimumab en de biosimilar.

Fase III-klinische studies zijn gestart in 2013 bij patiënten met psoriasis en reumatoïde artritis. Voor verdere informatie zie het hoofdstuk 'Biosimilars'.

Kwaliteit van het bewijs

Acht studies die adalimumab evalueren werden opgenomen in de evidencebased beoordeling. [Asahina 2010, Gordon 2006, Gordon 2015, Kimball 2011, Menter 2008, Revicki 2008, Saurat 2008, Thaci 2010] Een tabel met de samenvatting van de bevindingen is opgenomen in bijlage 1A (adalimumab).

Adalimumab versus placebo [Gordon 2006, Kimball 2011, Menter 2008, Revicki 2008, Asahina 2010, Saurat 2008]

Adalimumab is superieur aan placebo in de inductietherapie op basis van PASI 75 (hoge kwaliteit van bewijs), PASI 90 (matige kwaliteit), absolute PASI-reductie (hoge kwaliteit van bewijs), PGA 'clear' (hoge kwaliteit van bewijs), PGA 'clear / almost clear' (hoge kwaliteit van bewijs), en absolute DLQI-reductie (lage tot hoge kwaliteit van bewijs).

Er is geen verschil tussen adalimumab en placebo wat betreft staken van de behandeling als gevolg van adverse events (AE), patiënten met ten minste één AE, en patiënten met ten minste één SAE in de inductieperiode (matige kwaliteit van bewijs voor alle uitkomsten).

Superioriteit van adalimumab werd aangetoond voor langdurige behandeling op basis van PASI 75 (lage kwaliteit van bewijs), PASI 90 (lage kwaliteit van bewijs), PGA 'clear / almost clear' (lage kwaliteit van bewijs), en absolute DLQI-reductie (lage tot matige kwaliteit van bewijs). Er werd geen significant verschil in langetermijnbehandeling tussen adalimumab en placebo getoond wat betreft staken van de behandeling als gevolg van AE (lage kwaliteit van bewijs), patiënten met ten minste één AE (matige kwaliteit van bewijs), en patiënten met ten minste één SAE (lage kwaliteit van bewijs).

Recidiefcijfers waren 28% en 5% voor adalimumab responders gerandomiseerd voor respectievelijk placebo en adalimumab (hoge kwaliteit van bewijs).

Adalimumab in verschillende doseringen

Adalimumab 40 mg EOW vs. adalimumab 80 mg in week 0 gevolgd door 40 mg adalimumab EOW [Asahina 2010]

Geen verschillen in effectiviteit werden gevonden voor de inductieperiode op basis van PASI 75, PASI 90, PGA 'clear / almost clear', absolute DLQI-reductie (lage kwaliteit van bewijs voor alle uitkomsten) en voor de langetermijnbehandeling op basis van PASI 75 (matige kwaliteit van bewijs), PASI 90 (lage kwaliteit van bewijs), PGA 'clear / almost clear' (matige kwaliteit van bewijs) en absolute DLQI-reductie (matige kwaliteit van bewijs).

Gegevens over staken van de behandeling vanwege AE (lage kwaliteit van bewijs), patiënten met ten minste één AE (matige kwaliteit van bewijs), en patiënten met ten minste één SAE (lage kwaliteit van bewijs) gaven geen verschillen aan in veiligheidseigenschappen.

Een hogere oplaaddosis leidt tot een sneller intreden van het behandelings-effect (zeer lage kwaliteit van bewijs).

Adalimumab 80 mg in week 0 gevolgd door 40 mg EOW vs. 80 mg adalimumab EOW [Asahina 2010]

Wanneer adalimumab 80 mg in week 0 gevolgd door 40 mg EOW met adalimumab 80 mg EOW wordt vergeleken, zijn er geen verschillen gevonden voor inductie en langdurige behandeling op basis van PASI 75, PGA 'clear / almost clear' en absolute DLQI-reductie (lage kwaliteit van bewijs voor alle uitkomsten). Gebaseerd op PASI 90 in de inductiefase en tijdens langdurige behandeling werd een significant verschil aangetoond, maar de superioriteit van adalimumab 80 mg EOW was marginaal en lijkt niet klinisch van belang te zijn (lage kwaliteit van bewijs). De tijd tot het intreden van het effect bleek gelijk voor beide doseringen (zeer lage kwaliteit van bewijs).

Geen verschillen in veiligheidseigenschappen werden gevonden tussen de twee doseringen gebaseerd op staken van de behandeling vanwege AE, patiënten met ten minste één SAE (lage kwaliteit van bewijs voor beide uitkomsten) en patiënten met ten minste één AE (matige kwaliteit van bewijs).

Adalimumab vs. andere behandelingen

Adalimumab vs. MTX: zie hoofdstuk 'Methotrexaat'

Adalimumab vs. adalimumab in combinatie met lokaal calcipotriol / bètamethason [Thaci 2010]

Er zijn geen verschillen in de effectiviteit van de inductiebehandeling met adalimumab vergeleken met de combinatietherapie van adalimumab en lokaal calcipotriol / bètamethason gebaseerd op PASI 75, uiteindelijke PASI-score, en de uiteindelijke DLQI-score (hoge kwaliteit van bewijs voor alle uitkomsten). Gebaseerd op PASI 90 (matige kwaliteit), PGA 'clear' en PGA 'clear / almost clear' (hoge kwaliteit van bewijs voor beide uitkomsten) is monotherapie superieur aan de combinatie maar het effect is marginaal en zou klinisch niet van belang kunnen zijn. Gebaseerd op patiënten met ten minste één AE (hoge kwaliteit van bewijs) of één SAE (matige kwaliteit), werden geen verschillen gevonden tussen monotherapie en combinatietherapie, terwijl de gegevens wel wijzen op een hoger risico op staken van de behandeling vanwege AE voor de combinatiebehandeling (hoge kwaliteit van bewijs). De tijd tot een vermindering van de gemiddelde PASI met 25% wordt bereikt lijkt gelijk te zijn voor beide behandelingen, maar de tijd tot 25% van de patiënten een PASI 75-respons bereikt, is iets korter voor de combinatiebehandeling (lage kwaliteit van bewijs voor beide uitkomsten).

Adalimumab vs. guselkumab [Gordon 2015]

In dit onderzoek werd guselkumab in verschillende doseringen vergeleken met adalimumab (dosering volgens het label) en placebo. Onderstaande resultaten hebben betrekking op guselkumab 100 mg (100 mg elke 8 weken, hierna aangeduid als guselkumab), aangezien guselkumab in een hogere dosering (200 mg in week 0 en 4 en daarna elke 12 weken) geen hogere effectiviteit opleverde dan guselkumab 100 mg. Er was geen verschil in het percentage patiënten dat een PASI 75-respons (adalimumab 69,8% vs. guselkumab 78,6%), een PASI 90-respons (adalimumab 44,2% vs. guselkumab 61,9%) en een PGA 0 ('clear') (adalimumab 30,2% vs. guselkumab 45,2%) behaalde na de inductiefase (week 16). Significant minder patiënten behaalden een PGA 'clear / almost clear' met adalimumab (58,1%) vergeleken met guselkumab (85,7%).

Er was geen verschil in het percentage patiënten dat voortijdig gestopt was met de studie vanwege adverse events tijdens de inductiefase (adalimumab 7,0% vs. guselkumab 2,4%). Er was ook geen verschil in het percentage patiënten met ten minste één adverse event (adalimumab 55,8% vs. guselkumab 45,2%) of één serious adverse event (adalimumab 2,3% vs. guselkumab 0%) tijdens de inductiefase. De gemiddelde absolute afname van de DLQI was lager met adalimumab (-10,1 ± 9,00) dan met guselkumab (100 mg) (-10,8 ± 7,34) na de inductiefase (statistische significantie onbekend). **Voor de DLQI wordt een MCID van 4 aangehouden.** [Basra 2015]

Conclusies

Kwaliteit van bewijs volgens de GRADE-methode, zie bijlage 1A (adalimumab).

Adalimumab versus placebo

Inductietherapie – effectiviteit

Hoog	<i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i> Significant meer patiënten behalen een PASI 75-respons met adalimumab vergeleken met placebo na de inductiefase: 63,3% vs. 7,3%. <i>Asahina 2010, Gordon 2006, Gordon 2015, Menter 2008, Saurat 2008</i>
Matig	<i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na inductietherapie (belangrijk)</i>

	<p>Significant meer patiënten behalen een PASI 90-repons met adalimumab vergeleken met placebo na de inductiefase: 33,0% vs. 2,6%.</p> <p><i>Asahina 2010, Gordon 2015, Menter 2008, Saurat 2008</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde PASI-score na inductietherapie</i></p> <p>Er wordt een grotere afname van de gemiddelde PASI behaald met adalimumab vergeleken met placebo na de inductiefase.</p> <p><i>Saurat 2008</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na de inductiefase (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen PGA 'clear / almost clear' met adalimumab vergeleken met placebo na de inductiefase: 56,6% vs. 5,4%.</p> <p><i>Asahina 2010, Gordon 2015, Menter 2008, Saurat 2008</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: volledige remissie (PGA 0, PASI 100, 'clear') na inductiefase (belangrijk)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen clearance met adalimumab vergeleken met placebo na de inductiefase: 15,2% vs. 0,9%.</p> <p><i>Asahina 2010, Gordon 2015, Menter 2008, Saurat 2008</i></p>

Inductietherapie – veiligheid

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen verschil in het aantal patiënten dat vanwege adverse events gestopt is met adalimumab vergeleken met placebo na de inductiefase: 2,1% vs. 2,0%.</p> <p><i>Gordon 2006, Gordon 2015, Menter 2008, Saurat 2008</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één adverse event tussen adalimumab en placebo na de inductiefase: 60,5% vs. 58,2%.</p> <p><i>Gordon 2006, Gordon 2015, Menter 2008, Saurat 2008</i></p>

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één serious adverse event tussen adalimumab en placebo na de inductiefase: 1,7% vs. 1,5%.</p> <p><i>Gordon 2006, Gordon 2015, Menter 2008, Saurat 2008</i></p>
-------	---

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Patiënten hebben een grotere afname in gemiddelde DLQI met adalimumab 40 mg EOW dan met placebo na inductietherapie.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	---

Langetermijntherapie – effectiviteit

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen PASI 75 met adalimumab vergeleken met placebo bij langetermijntherapie: 67,7% vs. 7,5%.</p> <p><i>Asahina 2010, Gordon 2006, Menter 2008</i></p>
------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na lange termijn therapie (belangrijk)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen PASI 90 met adalimumab vergeleken met placebo bij langetermijntherapie: 42,4% vs. 2%.</p> <p><i>Asahina 2010, Gordon 2006, Menter 2008</i></p>
------	---

laag	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen clearance met adalimumab vergeleken met placebo bij langetermijntherapie: 59,9% vs. 7,5%.</p> <p><i>Asahina 2010, Gordon 2006, Menter 2008</i></p>
------	--

Langetermijntherapie – veiligheid

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat vanwege bijwerkingen gestopt is met adalimumab vergeleken met placebo bij langetermijntherapie: 5,6% vs. 6,5%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één adverse event tussen adalimumab en placebo bij langetermijntherapie: 91,8% vs. 89,1%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
-------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen verschil in het aantal patiënten met ten minste één serious adverse event tussen adalimumab en placebo bij langetermijnbehandeling: 3,0% vs. 4,3%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	--

Langetermijntherapie – patiënt gerapporteerde uitkomsten

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Patiënten hebben een grotere afname in gemiddelde DLQI met adalimumab 40 mg EOW dan met placebo bij langetermijntherapie.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Patiënten hebben een grotere afname in gemiddelde DLQI met adalimumab 80 / 40 mg dan met placebo bij langetermijntherapie.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Patiënten hebben een grotere afname in gemiddelde DLQI met adalimumab 80 EOW mg dan met placebo bij langetermijntherapie.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
-------	--

Overige uitkomsten

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: time until onset of action (TOA): tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt (belangrijk)</i></p> <p>De tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt, is korter met adalimumab dan bij placebo.</p> <p><i>Asahina 2010, Menter 2008</i></p>
------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot een 25% afname van de gemiddelde baseline PASI-score is bereikt (belangrijk)</i></p> <p>De tijd tot een 25% afname van de gemiddelde PASI wordt bereikt is korter bij patiënten met adalimumab dan bij placebo.</p> <p><i>Asahina 2010, Gordon 2006, Menter 2008</i></p>
------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: percentage patiënten met terugval op enig tijdstip X in de behandeling (belangrijk)</i></p> <p>Het percentage patiënten dat op enig tijdstip X in de behandeling een terugval heeft is significant kleiner bij adalimumab dan bij placebo: 4,8% vs. 28,3%.</p> <p><i>Menter 2008</i></p>
------	--

Adalimumab in verschillende doseringen vergeleken

Inductietherapie – effectiviteit

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat een PASI 75-respons behaalt met adalimumab 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 / 40 mg EOW na de inductiefase: 57,9% vs. 62,8%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat een PASI 75-respons behaalt met adalimumab 80 / 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 mg EOW na de inductiefase: 62,8% vs. 81%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat PASI 90-respons behaalt met adalimumab 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 / 40 mg EOW na de inductiefase: 36,8% vs. 39,5%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Significant minder patiënten behalen een PASI 90-respons met adalimumab 80 / 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 mg EOW na de inductiefase: 44,2% vs. 66,7%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na de inductiefase (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat PGA 'clear / almost clear' behaalt met adalimumab 40 mg EOW mg vergeleken met adalimumab 80 / 40 mg EOW na de inductiefase: 44,7% vs. 60,5%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na de inductiefase (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat PGA 'clear / almost clear' behaalt met adalimumab 80 / 40 mg EOW mg vergeleken met adalimumab 80 mg EOW na de inductiefase: 58,1% vs. 78,6%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	--

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Patiënten hebben een kleinere afname in gemiddelde DLQI met adalimumab 40 mg EOW dan met adalimumab 80 / 40 mg EOW na de inductiefase.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Patiënten hebben een kleinere afname in gemiddelde DLQI met adalimumab 80 / 40 mg EOW dan met adalimumab 80 mg EOW na de inductiefase.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	---

Langetermijntherapie – effectiviteit

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen verschil in het aantal patiënten dat een PASI 75-respons behaalt met adalimumab 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 / 40 mg EOW bij langetermijntherapie: 65,8% vs. 69,8%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
-------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat een PASI 75-respons behaalt met adalimumab 80 / 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 mg EOW bij langetermijntherapie: 69,8% vs. 81%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	---

Laag	<i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na langetermijntherapie (belangrijk)</i>
	Er is geen significant verschil tussen het aantal patiënten dat een PASI 90-respons behaalt met adalimumab 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 / 40 mg EOW bij langetermijntherapie: 52,6% vs. 44,2%. <i>Asahina 2010</i>

Laag	<i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na langetermijntherapie (belangrijk)</i>
	Significant minder patiënten behalen een PASI 90-respons met adalimumab 80 / 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 mg EOW bij langetermijntherapie. <i>Asahina 2010</i>

Matig	<i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na langetermijntherapie (cruciaal)</i>
	Er is geen verschil in het aantal patiënten dat clearance behaalt met adalimumab 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 / 40 mg EOW bij langetermijntherapie: 52,6% vs. 58,1%. <i>Asahina 2010</i>

Laag	<i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na langetermijntherapie (cruciaal)</i>
	Significant minder patiënten behalen clearance met adalimumab 80 / 40 mg EOW mg vergeleken met adalimumab 80 mg EOW bij langetermijntherapie: 58,1% vs. 78,6%. <i>Asahina 2010</i>

Langetermijntherapie – veiligheid

Laag	<i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i>
	Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat vanwege adverse events gestopt is met adalimumab 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 / 40 mg EOW bij langetermijntherapie: 5,3% vs. 7%. <i>Asahina 2010</i>

Laag	<i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i>
	Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat vanwege adverse events gestopt is met adalimumab 80 / 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 mg EOW bij langetermijntherapie: 7% vs. 4,8%. <i>Asahina 2010</i>

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één adverse event tussen adalimumab 40 mg EOW en adalimumab 80 / 40 mg EOW bij langetermijntherapie: 7,4% vs. 90,7%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
-------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één adverse event tussen adalimumab 80 / 40 mg EOW en met adalimumab 80 mg EOW bij langetermijntherapie: 90,7% vs. 90,5%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
-------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één serious adverse event tussen adalimumab 40 mg EOW en adalimumab 80 / 40 mg EOW bij langetermijntherapie: 0% vs. 7%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één serious adverse event tussen adalimumab 80 / 40 mg EOW en adalimumab 80 mg EOW bij langetermijntherapie: 7% vs. 2,4%.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	---

Langetermijntherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: afname gemiddelde DLQI-score na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Patiënten hebben een kleinere afname in gemiddelde DLQI met adalimumab 40 mg EOW dan met adalimumab 80 / 40 mg EOW bij langetermijntherapie.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
-------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: afname gemiddelde DLQI-score na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Patiënten hebben een kleinere afname in gemiddelde DLQI met adalimumab 80 / 40 mg EOW dan met adalimumab 80 mg EOW bij langetermijntherapie.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
------	--

Overige uitkomsten

<p>Zeer laag</p>	<p><i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt (belangrijk)</i></p> <p>De tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt is langer met adalimumab 40 mg EOW dan bij adalimumab 80 / 40 mg EOW.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
<p>Zeer laag</p>	<p><i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt (belangrijk)</i></p> <p>De tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt, is langer met adalimumab 80 / 40 mg EOW dan bij adalimumab 80 mg EOW.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
<p>Zeer laag</p>	<p><i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot een 25% afname van de gemiddelde baseline PASI-score is bereikt (belangrijk)</i></p> <p>De tijd tot een 25% afname van de gemiddelde PASI wordt bereikt is langer bij patiënten met adalimumab 40 mg EOW dan bij adalimumab 80 / 40 mg EOW.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>
<p>Zeer laag</p>	<p><i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot een 25% afname van de gemiddelde baseline PASI-score is bereikt (belangrijk)</i></p> <p>De tijd tot een 25% afname van de gemiddelde PASI wordt bereikt is korter bij patiënten met adalimumab 80 / 40 mg EOW dan bij adalimumab 80 mg EOW.</p> <p><i>Asahina 2010</i></p>

Adalimumab monotherapie vs. adalimumab + lokaal calcipotriol / bètamethason

Inductietherapie – effectiviteit

<p>Hoog</p>	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat een PASI 75-respons behaalt met adalimumab 80 / 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 / 40 mg EOW gecombineerd met calcipotriol 52,2 µg / g en bètamethason 0,64 mg / g QD na de inductiefase: 70,9% vs. 64,8%.</p> <p><i>Thaci 2010</i></p>
<p>Matig</p>	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat een PASI 90-respons behaalt met adalimumab 80 / 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 / 40 mg EOW gecombineerd met calcipotriol 52,2 µg / g en bètamethason 0,64 mg / g QD na de inductiefase: 50,3% vs. 38,8%.</p>

	<i>Thaci 2010</i>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na de inductiefase (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat PGA 'clear / almost clear' behaalt met adalimumab 80 / 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 / 40 mg EOW gecombineerd met calcipotriol 52,2 µg / g en bètamethason 0,64 mg / g QD na de inductiefase: 64,6% vs. 56,6.</p> <p><i>Thaci 2010</i></p>

Inductietherapie – veiligheid

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant minder patiënten zijn vanwege adverse events gestopt met adalimumab 80 / 40 mg EOW vergeleken met adalimumab 80 / 40 mg EOW gecombineerd met calcipotriol 52,2 µg / g en bètamethason 0,64mg / g QD na de inductiefase: 1,6% vs. 4,9%.</p> <p><i>Thaci 2010</i></p>
------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één adverse event tussen adalimumab 80 / 40 mg EOW en adalimumab 80 / 40 mg EOW gecombineerd met calcipotriol 52.2 µg / g en bètamethasone 0,64 mg / g QD tijdens de inductiefase: 58,5% vs. 60,1%.</p> <p><i>Thaci 2010</i></p>
------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één serious adverse event tussen adalimumab 80 / 40 mg EOW en adalimumab 80 / 40 mg EOW gecombineerd met calcipotriol 52,2 µg / g en bètamethasone 0,64 mg / g QD tijdens de inductiefase: 4,5% vs. 4,4%.</p> <p><i>Thaci 2010</i></p>
-------	---

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Patiënten hebben een kleinere afname in gemiddelde DLQI met adalimumab 80 / 40 mg EOW dan met adalimumab 80 / 40 mg EOW gecombineerd met calcipotriol 52,2 µg / g en bètamethason 0,64 mg / g QD na de inductiefase.</p>
------	--

	<i>Thaci 2010</i>
--	-------------------

Overige uitkomsten

Laag	<i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt (belangrijk)</i>
	De tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt, is langer met adalimumab 80 / 40 mg EOW dan bij adalimumab 80 / 40 mg EOW gecombineerd met calcipotriol 52,2 µg / g en bètamethason 0,64 mg / g QD.
	<i>Thaci 2010</i>

Laag	<i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot een 25% afname van de gemiddelde baseline PASI-score is bereikt (belangrijk)</i>
	De tijd tot een 25% afname van de gemiddelde PASI wordt bereikt is langer met adalimumab 80 / 40 mg EOW dan bij adalimumab 80 / 40 mg EOW gecombineerd met calcipotriol 52,2 µg / g en bètamethason 0,64 mg / g QD.
	<i>Thaci 2010</i>

Adalimumab vs. andere behandelingen

Inductietherapie – effectiviteit

Matig	<i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i>
	Er is geen significant verschil in het percentage patiënten dat een PASI 75-respons behaalt met adalimumab vergeleken met guselkumab (100 mg) na de inductiefase: 69,8% vs. 78,6%.
	<i>Gordon 2015</i>

Matig	<i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na inductietherapie (belangrijk)</i>
	Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat een PASI 90-respons behaalt met adalimumab vergeleken met guselkumab (100 mg) na de inductiefase: 44,2% vs. 61,9%.
	<i>Gordon 2015</i>

Matig	<i>Uitkomstmaat: PASI 100-respons na inductietherapie (belangrijk)</i>
	Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat een PASI 100-respons behaalt met adalimumab vergeleken met guselkumab (100 mg) na de inductiefase: 25,6% vs. 33,3%.
	<i>Gordon 2015</i>

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: volledige remissie (bijv. PGA 0, 'clear') na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het percentage patiënten dat een PGA 'clear' behaalt met adalimumab vergeleken met guselkumab (100 mg) na de inductiefase: 30,2% vs. 45,2%.</p> <p><i>Gordon 2015</i></p>
-------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant minder patiënten behalen PGA 'clear / almost clear' met adalimumab vergeleken met guselkumab (100 mg) na de inductiefase: 58,1% vs. 85,7%.</p> <p><i>Gordon 2015</i></p>
-------	---

Inductietherapie – veiligheid

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen verschil tussen adalimumab en guselkumab (100 mg) in het percentage patiënten dat vanwege adverse events gestopt is tijdens de inductiefase: 7,0% vs. 2,4%.</p> <p><i>Gordon 2015</i></p>
-----------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil tussen adalimumab en guselkumab (100 mg) in het percentage patiënten met ten minste één adverse event tijdens de inductiefase: 55,8% vs. 45,2%.</p> <p><i>Gordon 2015</i></p>
------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen verschil tussen adalimumab en guselkumab (100 mg) in het percentage patiënten met ten minste één serious adverse event tijdens de inductiefase: 2,3% vs. 0%.</p> <p><i>Gordon 2015</i></p>
------	---

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: DLQI 0 / 1 na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het percentage patiënten dat een DLQI 0 / 1 behaalt met adalimumab vergeleken met guselkumab (100 mg) na de inductiefase: 48,7% vs. 62,5%.</p>
------	--

	<i>Gordon 2015</i>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: gemiddelde afname DLQI-score na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>De gemiddelde absolute afname van de DLQI is lager met adalimumab (-10,1 ± 9,00) dan met guselkumab (100 mg) (-10,8 ± 7,34) na de inductiefase (statistische significantie onbekend).</p> <p><i>Gordon 2015</i></p>

Overige overwegingen

Adalimumab werd geregistreerd voor psoriasis in 2007, echter voor reumatoïde artritis al in 2002. Derhalve is er met dit middel veel ervaring opgedaan. De op dit moment beschikbare gegevens tonen een gunstig veiligheidsprofiel op de langere termijn. Het is op dit moment echter nog onduidelijk of er risico's verbonden zijn aan zeer langdurige behandeling met biologics. Daarnaast kunnen veiligheidsdata van patiënten met reumatoïde artritis niet zo maar geëxtrapoleerd worden naar de psoriasispopulatie.

Adalimumab wordt tijdens de onderhoudsfase één keer per twee weken subcutaan toegediend, waarmee de injectiefrequentie niet hoog en niet laag is. De halfwaardetijd is ongeveer twee weken, wat voordelen kan hebben in het geval van bijvoorbeeld een electieve ingreep, infecties, zwangerschapswens, korte vakanties of wanneer er een vaccinatie met een levend verzwakt vaccin moet plaatsvinden. Adalimumab moet idealiter gekoeld bewaard worden (een enkele adalimumabpen mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 25°C gedurende maximaal veertien dagen. De pen moet worden beschermd tegen licht en worden afgevoerd als deze niet binnen de periode van veertien dagen wordt gebruikt), wat praktische bezwaren kan opleveren bij reizen. De frequentie van laboratoriumcontroles is één keer per 3-6 maanden tijdens onderhoudsbehandeling en verschilt daarmee niet van de andere biologics. Antistofvorming tegen adalimumab kan optreden. Antistofvorming kan leiden tot een verminderde effectiviteit van adalimumab en bijwerkingen ("Vorming van anti-adalimumab antilichamen is geassocieerd met een verhoogde klaring en een verminderde werkzaamheid van adalimumab. Er is geen duidelijke correlatie tussen de aanwezigheid van anti-adalimumabantilichamen en het optreden van bijwerkingen"). [SmPC tekst adalimumab] Dit hoofdstuk is gebaseerd op de EDF guideline psoriasis (update 2015). Alleen het artikel van Gordon et al. 2015 is toegevoegd als extra evidence na een nieuwe search. [Gordon 2015]

Aanbevelingen

Behandeling met adalimumab wordt aanbevolen als inductietherapie voor chronische plaque type psoriasis.	↑↑**
Het verhogen van de dosis adalimumab van 40 mg EOW naar 40 mg EW kan overwogen worden bij patiënten met onvoldoende respons op adalimumab 40 mg EOW*.	↑**
Adalimumab wordt aanbevolen als onderhoudsbehandeling bij patiënten met chronische plaque type psoriasis.	↑↑**

- * Dit is een dosering volgens de labelwijziging dd 19 november 2015, houd rekening met bijbehorende extra kosten.
- ** Sterkte van de aanbeveling.

Referenties

- Alwawi EA, Mehlis SL, Gordon KB. Treating psoriasis with adalimumab. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(2):345-51.
- Archier E, Devaux S, Castela E, et al. Carcinogenic risks of psoralen uv-a therapy and narrowband UVB therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26 Suppl 3:22-31.
- Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. The Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II / III randomized controlled study. *J Dermatol* 2010;37(4):299-310.
- *Dermatology*. 2015;230(1):27-33. doi: 10.1159/000365390. Epub 2015 Jan 20.
- Basra MK, Salek MS, Camilleri L. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data.
- Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72(4):517-24.
- European Medicines Agency - Find medicine - Humira. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (last accessed: 12 January 2015)
- Esposito M, Giunta A, Mazzotta A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous anti-tumor necrosis factor-alpha agents, etanercept and adalimumab, in elderly patients affected by psoriasis and psoriatic arthritis: an observational long-term study. *Dermatology* 2012;225(4):312-9.
- Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and openlabel extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):598-606.
- Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *New Engl J Med* 2015;373(2):136-44.
- Haque Hussain SS, Wallace M, Belham M, et al. Infective endocarditis complicating adalimumab therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39(4):555-6.
- Jani RH, et al. *Int J Rheum Dis*. 2015 Jul 14. doi: 10.1111/1756-185X.12711. [Epub ahead of print] A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis.
- Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(1):51-62.
- Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2010;146(2):127-32.
- Mahil SK, Arkir Z, Richards G, Lewis CM, Barker JN, Smith CH. Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: a single-centre, cohort study. *Br J Dermatol* 2013;169(2):306-13.
- Menter A, Tying SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):106-15.
- Menting SP, van Lumig PP, de Vries AC et al. Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up. *JAMA Dermatol* 2014;150(2):130-6. 98
- Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2641-8.
- Nast Am Sporbeck B, Rosumeck S. Which Antipsoriatic Drug Has the Fastest Onset of Action?: Systematic Review on the Rapidity of the Onset of Action. *J Invest Dermatol* 2015;133(8):1963-70.
- Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27 Suppl 3:3646.
- Revicki D, Willian MK, Saurat JH, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158(3):549-57.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158(3):558-66.

- SmPC tekst adalimumab.
- Thaci D, Ortonne JP, Chimenti S, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol / bêtamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol* 2010;163(2):402-11.
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117(2):244-79.
- Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66(5):618-25.

Etanercept (2017)

R.J.B. Driessen, P.P.M. van Lümig

Gebaseerd op Bachelez/Dauden, EDF guideline psoriasis 2015

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van etanercept bij volwassen patiënten met chronische plaque type psoriasis?

Inleiding

Etanercept is een humaan Tumor Necrosis Factor-receptor p-75 Fc fusie-eiwit, dat zich specifiek en met grote affiniteit bindt aan TNF-alfa en lymfotoxine, waardoor de biologische activiteit van TNF wordt geremd en een door TNF gemedieerde cellulaire respons wordt voorkomen. Etanercept is geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen en kinderen en adolescenten (vanaf 6 jaar) met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of psoralenen en ultraviolet-A-licht (PUVA). Zie hoofdstuk 'Kinderen en psoriasis' voor advies bij kinderen. Zie ook de EPAR-samenvatting van de EMA en de SmPC tekst. [European Medicines Agency EPAR 2016, European Medicines Agency Samenvatting 2016, SmPC tekst]

Etanercept	
Registratie voor psoriasis	september 2004 (EMA)
Aanbevolen startdosering	2 x 25 mg / week; of 1 x 50 mg / week; of 2 x 50 mg / week (week 0 - 12)
Aanbevolen onderhoudsdosering*	1 x 50 mg / week, 2 x 25 mg / week of 2 x 50 mg / week
TOA: tijd tot 25% van de patiënten een PASI 75-respons bereikt	1 x 50 mg / week of 2 x 25 mg / week: 9,4 - 9,5 weken 2 x 50 mg / week: 5,5 - 7,3 weken
Responspercentage na 16 weken	PASI 75 in 46,3% PASI 90 in 20,6%

*Er is ruimte voor aanpassing van de dosering en frequentie van toediening.

Instructies voor gebruik

Voorafgaand aan de behandeling

- Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten op te laten nemen in een register (indien beschikbaar).
- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven (zoals DLQI / Skindex-29 of -17)
- Anamnese en lichamelijk onderzoek moet zich richten op eerdere blootstelling aan behandelingen, maligniteiten, infecties, congestief hartfalen en neurologische symptomen naar inzicht van behandeld arts
- Aanbevolen maatregelen zijn onder meer:
 - Controleer op maligniteiten, onder andere huidkanker en premaligne laesies
 - Laboratoriumparameters (zie Tabel 39)
 - Uitsluiting van tuberculose (zie hoofdstuk 'Tuberculosescreening')
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- Zwangerschapstest en anticonceptie
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (zoals DLQI / Skindex-29 of -17)
- Aandacht in de anamnese en het lichamelijk onderzoek voor infecties, maligniteiten, congestief hartfalen en neurologische symptomen
- Laboratoriumparameters (zie Tabel 39)
- Anticonceptie
- Uitvragen risico op tuberculose (zie hoofdstuk 'Tuberculosescreening') en op indicatie testen
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Na de behandeling

- Aan vrouwen in de vruchtbare levensfase dient te worden geadviseerd om adequate anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen ten minste tot drie weken na het staken van de behandeling. Op basis van beperkte data wordt paternal use van anti-TNF-alfa biologic niet afgeraden.

Laboratoriumonderzoek

Tabel 39. Aanbevolen laboratoriumcontroles etanercept

Parameter	Tijd in maanden	
	Voorafgaand aan behandeling	Elke 3-6 maanden tijdens behandeling
Bloedbeeld	X	X
Lever enzymen (ALAT, γ GT)	X	X
Serum kreatinine	X	X
Urine status	X	
(urine) Zwangerschapstest	X	
CRP	X	
HBV / HCV	X	
HIV	X	
TBC screening	X	
Antinucleaire antistoffen (ANA)*	X	

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

** Dit is geen standaardbepaling, de werkgroep is het eens dat een ANA-bepaling vóór een behandeling overwogen kan worden, deze uitgangswaarde kan van nut zijn om eventuele auto-immuunmanifestaties beter te duiden. Dit speelt met name bij infliximab, adalimumab en etanercept een rol.*

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen
- Actieve infecties van klinische betekenis (zoals actieve tuberculose)
- Congestief hartfalen (NYHA klasse III of IV)
- Levend verzwakte vaccins.

Relatieve contra-indicaties

- Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva
- Latente tuberculose-infectie
- PUVA >200 behandelingen (vooral indien gevolgd door ciclosporinegebruik)
- Zwangerschap / lactatie
- Hiv-infectie of aids
- Chronische hepatitis C- en B-infectie (overleg met hepatoloog of gestart kan worden)

- Congestief hartfalen (NYHA klasse I of II)
- Demyeliniserende ziekten
- Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen.

Bijwerkingen/veiligheid

Analyse van de resultaten van twee grote Noord-Amerikaanse studies die 506 patiënten gedurende vier jaar volgden toonde geen toename in de incidentie van maligniteiten of infecties onder psoriasispatiënten behandeld met etanercept vergeleken met placebo en / of de algemene bevolking. [Tyring 2007] Etanercept had een laag risico op ernstige infecties van 0,9 per 100 patiëntjaren. [Papp 2012] Er werd geen enkel geval van lymfoom noch van tuberculose gemeld, en belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen waren zeer zeldzaam.

Als groep van geneesmiddelen worden TNF-blokkers geassocieerd met de ontwikkeling of verergering van demyeliniserende ziekten en multipele sclerose (MS). Infliximab en etanercept zijn geassocieerd met verergering van reeds bestaand hartfalen, waardoor TNF-blokkers gecontra-indiceerd zijn bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse III of IV). Patiënten met minder ernstig hartfalen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en dienen regelmatige controle door een cardioloog te ondergaan. Hoewel antinucleaire antilichamen (ANA) en, in mindere mate, anti-dubbelstrengs (ds) DNA-antilichamen kunnen ontstaan bij het gebruik van TNF-antagonisten (tussen 10 en 70% voor etanercept bij patiënten met reumatoïde artritis en 18% bij psoriasispatiënten [Tyring 2007], zijn deze autoantilichamen vaak van het IgM-isotype en verdwijnen ze na staken van de therapie. Klinische auto-immunmanifestaties, zoals een geneesmiddelgeïnduceerde lupus erythematoses, zijn zeer zeldzaam. Het lijkt echter aangewezen om te screenen op de aanwezigheid van ANA voorafgaand aan de behandeling om eventuele auto-immunmanifestaties tijdens de behandeling beter te kunnen duiden. [De Bandt 2005]

Tabel 40. Overzicht van belangrijke bijwerkingen etanercept

Zeer vaak	Infecties (waaronder infecties van de bovenste luchtwegen, bronchitis, cystitis, huidinfecties), reacties op de injectieplaats (waaronder bloeding, blauwe plekken, erytheem, jeuk, pijn, zwelling)
Vaak	Allergische reacties, autoantilichaamvorming, pruritus, koorts

Zie voor volledige lijst bijwerkingen SmPC tekst Etanercept

Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen gedurende klinisch onderzoek van patiënten met reumatoïde artritis. De hoogst geëvalueerde dosering was een intraveneuze oplaaddosis van 32 mg / m², gevolgd door subcutane doses van 16 mg / m², tweemaal per week toegediend.

Er is geen antidotum bekend voor etanercept. [European Medicines Agency Samenvatting 2016]

Interacties tussen geneesmiddelen

Voor belangrijke interacties met andere geneesmiddelen (zie Tabel 41). De combinatie van etanercept en anakinra is in verband gebracht met een verhoogd risico op ernstige infecties en neutropenie en heeft geen klinisch voordeel aangetoond. De gelijktijdige toediening van etanercept en abatacept heeft eveneens geen klinisch voordeel laten zien. Daarentegen was er een verhoogde incidentie van ernstige bijwerkingen.

Tabel 41. Lijst van belangrijkste geneesmiddelen met potentiële interacties

Geneesmiddel	Type interactie
Anakinra	Neutropenie en ernstige infecties
Abatacept	Verhoogd risico op ernstige bijwerkingen
Immunosuppressiva (ciclosporine, methotrexaat, andere biologics)	Toegenomen immunosuppressie
PUVA	Risico op huidmaligniteiten

Langetermijnveiligheid

In lange termijn (tot 34 maanden) open-labelstudies waarin etanercept werd gegeven zonder onderbreking hielden de klinische responsen aan en de veiligheid was vergelijkbaar met die gevonden in korteretermijnstudies. [European Medicines Agency Samenvatting 2016]

Er werden geen verschillen gevonden tussen etanercept 50 mg één keer per week en placebo in het risico op serious adverse events (RR 0,64 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,11-3,70], matige kwaliteit van bewijs) en het staken van de behandeling vanwege adverse events (RR 0,32 [95%-Betrouwbaarheidsinterval: 0,07-1,53], matige kwaliteit van bewijs). [Gottlieb 2003, Nast 2015]

Bijzondere aspecten van de behandeling

Infectierisico

Bij monitoring tijdens de behandeling moet rekening worden gehouden met het feit dat symptomen zoals koorts tijdens anti-TNF-therapie kunnen zijn onderdrukt. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten afkomstig uit gebieden waar bepaalde opportunistische infecties endemisch zijn. Zoals met andere immunosuppressiva dienen TNF-antagonisten niet te worden gegeven aan patiënten met actieve infecties.

Chirurgie

Men kan bij operaties TNF-alfablokkers perioperatief blijven gebruiken omdat geen sprake is van een duidelijk verhoogd risico op postoperatieve wondgenezingsstoornissen of infectie. In individuele gevallen (vooral bij een comorbiditeit als diabetes mellitus of bij een mogelijk besmette operatie) kan overwogen worden toch te stoppen met TNF-alfablokkers en / of antibiotica toe te dienen.

Zie ook Richtlijn Verantwoord gebruik biologics 2011: http://www.mdl.nl/uploads/240/894/Richtlijn_biologicals_geautoriseerd.pdf

Zwangerschap

Ontwikkelingstoxiciteitstudies die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen van schade, aangebracht aan de foetus of aan de neonatale rat, als gevolg van etanercept. Een hoger percentage ernstige geboortefwijkingen werd waargenomen in een observationele studie die zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept, met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere TNF-antagonisten (aangepaste oddsratio 2,4, 95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,0-5,5). De typen ernstige geboortefwijkingen kwamen overeen met de meest gemelde in de algemene populatie en er is geen specifiek patroon van afwijkingen geconstateerd. Er werd geen verandering waargenomen in de mate van voorkomen van miskramen, doodgeboorten of kleine misvormingen. Het gebruik van etanercept wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Op basis van beperkte data wordt paternal use van anti-TNF-alfa biologic niet afgeraden.

Etanercept passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen van vrouwelijke patiënten behandeld met etanercept tijdens de zwangerschap. De klinische impact hiervan is onbekend. Bij zuigelingen kan het risico op infectie echter verhoogd zijn. Toediening van levend verzwakte vaccins aan zuigelingen gedurende zestien weken nadat

de moeder de laatste dosis etanercept toegediend heeft gekregen, wordt over het algemeen niet aanbevolen. [SmPC tekst]

Indien behandeling met een biologic nodig is in het laatste trimester van de zwangerschap wordt vanwege de korte halfwaardetijd en relatief geringe transplacentaire passage de voorkeur gegeven aan behandeling met etanercept boven adalimumab of infliximab, om zo de kans op een foetale immuunrespons te verkleinen. [EDF guideline psoriasis 2015]

Immunogeniciteit

De ontwikkeling van anti-etanerceptantistoffen werd bij 18,3% van de patiënten die behandeld werden voor een matige tot ernstige psoriasis geconstateerd. Deze anti-etanerceptantistoffen bleken niet neutraliserend te zijn, zonder waarneembare invloed op de klinische werkzaamheid of veiligheid van etanercept. [Tyring 2007] In een systematische review gepubliceerd in 2013 slaagden geen van de drie studies die etanercept onderzochten in M. Bechterew en reumatoïde artritis erin om anti-etanerceptantistoffen aan te tonen. [Garces 2013]

Oudere patiënt, nier- en leverfunctiestoornissen

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor deze speciale populaties. Dosering en toediening van het geneesmiddel zijn hetzelfde als voor de jongere volwassenen.

Biosimilars

De eerste biosimilar voor etanercept is begin 2016 geïntroduceerd op de Nederlandse markt. Resultaten van fase I-studies bij gezonde vrijwilligers ondersteunen een vergelijkbare farmacokinetiek van etanercept en één van zijn biosimilars. [Yi 2012] Een lopende fase III-studie onderzoekt momenteel de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en immunogeniciteit van de etanercept biosimilar met het originele product in matige tot ernstige psoriasis, terwijl voor een ander etanercept biosimilar een fase III-studie is gestart in matige tot ernstige reumatoïde artritis. [Ratner 2013] Zie ook hoofdstuk 'Biosimilars'.

Kwaliteit van het bewijs

27 studies die etanercept onderzoeken, werden opgenomen in de evidencebased beoordeling. Een tabel met de samenvatting van de bevindingen is opgenomen in bijlage 1A (etanercept).

Etanercept versus placebo [Bachelez 2015, Bagel 2012, Crowley 2011, Gordon 2006, Gottlieb 2003, Gottlieb (a) 2011, Gottlieb (b) 2011, van de Kerkhof 2008, Krueger 2005, Langley 2014, Leonardi 2003, Papp 2005, Sterry 2010, Strober 2010, Strober 2011, Tyring 2006, Tyring 2007]

Etanercept is superieur ten opzichte van placebo in de inductiefase met betrekking tot de PASI 75, PASI 90, het percentage reductie in PASI, een PGA van 'clear / almost clear', de percentuele reductie in DLQI (hoge kwaliteit voor alle uitkomsten) en een PGA van 'clear' (matige kwaliteit van bewijs). Superioriteit werd ook voor de langetermijnbehandeling getoond met betrekking tot de PASI 75 (lage kwaliteit van bewijs), PASI 90 (lage kwaliteit van bewijs), het percentage reductie in PASI (hoge kwaliteit), een PGA van 'clear / almost clear' (lage kwaliteit van bewijs), en het percentage reductie in DLQI (hoge kwaliteit van bewijs).

Met betrekking tot veiligheidskarakteristieken werden tussen etanercept en placebo tijdens de inductieperiode geen verschillen vastgesteld, gebaseerd op uitval als gevolg van AE (matige kwaliteit van bewijs) en patiënten met ten minste één SAE (lage kwaliteit van bewijs). Voor de langetermijnbehandeling was dit evenmin het geval (gebaseerd op dezelfde parameters, matige kwaliteit beide uitkomsten). Het risico op ten minste één AE in inductieperiode bleek significant hoger voor etanercept dan voor placebo, maar het verschil tussen de groepen was klein (matige kwaliteit van bewijs).

Etanercept in verschillende doseringen [Gordon 2006, Krueger 2005, Leonardi 2003, Papp 2005, Sterry 2010, Dauden 2009, Gniadecki 2012, Ortonne 2008 Strohal 2013]

Inconsistente resultaten werden gevonden bij de vergelijking van etanercept 50 mg een keer per week (of 25 mg twee keer per week) met etanercept 50 mg twee keer per week met betrekking tot verschillende effectiviteitsmaten.

Etanercept 50 mg een keer per week is inferieur aan etanercept 50 mg twee keer per week in de inductieperiode op basis van PASI 75 (matige kwaliteit van bewijs), PASI 90 (hoge kwaliteit van bewijs) en absolute PASI-reductie (lage kwaliteit van bewijs) evenals PASI 90 voor de langetermijnbehandeling (lage kwaliteit van bewijs).

Statistisch significante inferioriteit van etanercept 50 mg een keer per week is ook aangetoond voor het gemiddelde percentuele PASI-reductie tijdens de inductiefase (matige kwaliteit van bewijs) en op de lange termijn (hoge kwaliteit van bewijs), de absolute PASI-reductie in de langetermijnbehandeling (lage kwaliteit van bewijs), PASI 75 in de langetermijnbehandeling (matige kwaliteit van bewijs), een PGA van 'clear / almost clear' in de inductie- en langetermijnbehandeling (zeer lage kwaliteit van bewijs), de absolute DLQI-afname in de inductieperiode (lage kwaliteit van bewijs), de definitieve DLQI-score tijdens de inductieperiode en het percentage DLQI-afname op de lange termijn (matige kwaliteit van bewijs).

Geen statistisch significante verschillen werden gevonden voor de definitieve DLQI-score tijdens de langetermijnbehandeling (matige kwaliteit van bewijs), het percentage DLQI-reductie in de inductieperiode (hoge kwaliteit van bewijs), en de absolute DLQI-afname tijdens de langetermijnbehandeling (matige kwaliteit van bewijs). [Dauden 2009] Gegevens over uitval vanwege AE in de inductiefase (matige kwaliteit van bewijs) en langetermijnbehandeling (lage kwaliteit van bewijs) alsmede gegevens over patiënten met ten minste één AE (matige kwaliteit van bewijs) en patiënten met ten minste één SAE (lage kwaliteit van bewijs) tijdens de langetermijnbehandeling laten geen verschil in veiligheid tussen de doseringen zien.

De hoge dosering lijkt te leiden tot een (iets) snellere werkzaamheid dan de lage dosering (zeer lage kwaliteit van bewijs). Na stopzetting van de behandeling was de mediane 'time to relapse' langer voor etanercept 50 mg twee keer per week dan voor etanercept 50 mg een keer per week (matige kwaliteit van bewijs).

Etanercept versus andere behandelingen

Etanercept versus acitretine [Caproni 2009, Gisondi 2008]

In vergelijking met etanercept (25 of 50 mg twee keer per week) bleek acitretine (0,4 mg / kg per dag) inferieur tijdens inductietherapie op basis van PASI 75 (zeer lage kwaliteit van bewijs) en de uiteindelijke PASI-score (matige kwaliteit van bewijs). Uitval als gevolg van adverse events deed zich tijdens de inductieperiode in beide groepen niet voor (zeer lage kwaliteit van bewijs). Er werden geen verschillen gevonden in langetermijnwerkzaamheid tussen acitretine en etanercept op basis van PASI 75 en langetermijnveiligheid op basis van het aantal patiënten met ten minste één adverse event (zeer lage kwaliteit van bewijs).

Etanercept versus infliximab [De Vries 2013]

Etanercept was inferieur aan infliximab op basis van PASI 75 tijdens inductietherapie (hoge kwaliteit van bewijs) en langetermijnbehandeling (matige kwaliteit van bewijs).

Etanercept versus ustekimumab [Griffiths2015]

Op basis van PASI 90 en PGA 'clear' was etanercept (50 mg twee keer per week) inferieur aan ustekinumab (45 of 90 mg op week 0 en week 4) tijdens inductietherapie (matige kwaliteit van bewijs). Statistisch significante inferioriteit met onzekere klinische relevantie werd gezien op basis van PASI 75 (matige kwaliteit van bewijs) en PGA 'clear / almost clear' (lage kwaliteit van bewijs) in de inductiefase. Gegevens over patiënten met ten minste één adverse event (matige kwaliteit van bewijs) of één serious adverse event en uitval vanwege

adverse events (lage kwaliteit van bewijs voor de laatste twee uitkomsten) gaven geen verschil aan wat betreft veiligheidskenmerken. De mediane 'time to relapse' na staken van de behandeling was langer voor ustekinumab dan voor etanercept (lage kwaliteit van bewijs). De tijd tot het intreden van het behandelingseffect was (iets) korter voor ustekinumab dan voor etanercept (zeer lage kwaliteit van bewijs).

Etanercept versus secukinumab [Langley 2014]

Etanercept (50 mg twee keer per week gedurende twaalf weken, daarna 50 mg een keer per week) was inferieur aan secukinumab (150 mg en 300 mg) op basis van PASI 75, PASI 90 en PGA (modified IGA) 'clear / almost clear', absolute DLQI-reductie (matige kwaliteit van bewijs) en 'clearance' (PASI 100 / PGA 0, lage kwaliteit van bewijs) in de inductiefase. Het aantal patiënten met ten minste één adverse event of één serious adverse event (lage kwaliteit van bewijs) en uitval vanwege adverse events (zeer lage kwaliteit van bewijs) was niet verschillend tussen de groepen.

Etanercept versus tofacitinib [Bachelez 2015]

Etanercept (50 mg twee keer per week) was superieur aan tofacitinib 5 mg 2 dd, en non-inferieur aan tofacitinib 10 mg 2 dd op basis van PASI 75, PASI 90, PGA 'clear / almost clear' en klinisch relevante (≥ 5 punten) reductie in DLQI in de inductiefase (hoge kwaliteit van bewijs). Het aantal patiënten met ten minste één adverse event (matige kwaliteit van bewijs) of één serious adverse event (lage kwaliteit van bewijs) en uitval vanwege adverse events (lage kwaliteit van bewijs) in de inductiefase was niet verschillend tussen de groepen.

Tofacitinib is (nog) niet voor de behandeling van psoriasis verkrijgbaar in Nederland.

Etanercept versus ixekizumab [Griffiths 2015]

Etanercept (50 mg twee keer per week) was inferieur aan ixekizumab (80 mg elke twee weken of elke vier weken na een oplaaddosis van 160 mg) op basis van PASI 75, PASI 90, PGA 'clear', PGA 'clear / almost clear', absolute PASI-reductie en absolute DLQI-reductie na de inductiefase (hoge kwaliteit van bewijs). Het percentage patiënten met ten minste één adverse event tijdens de inductiefase was hoger in beide ixekizumabgroepen en de etanerceptgroep vergeleken met placebo. Er was geen significant verschil tussen de ixekizumabgroepen en de etanerceptgroep. Het percentage patiënten met serious adverse events en het percentage patiënten dat uitviel vanwege adverse events tijdens de inductiefase was vergelijkbaar tussen alle groepen (hoge kwaliteit van bewijs).

Etanercept combinatietherapie

Zie hoofdstuk 'Combinatietherapie' voor de combinatiebehandeling etanercept met andere systemische therapie.

Etanercept versus combinatie van etanercept en 0,05% clobetasolpropionaat twee keer per dag. [Lebwohl 2013]

Op basis van PASI 75, PASI 90, PGA 'clear' en PGA 'clear / almost clear' tijdens inductietherapie en PGA 'clear' tijdens langetermijnbehandeling was de combinatietherapie superieur. Als gevolg van marginale effecten is het echter onzeker of dit klinisch relevant is (matige kwaliteit van bewijs voor alle uitkomsten). Langetermijngegevens over PASI 75 (hoge kwaliteit), PASI 90 (matige kwaliteit) en PGA 'clear / almost clear' (hoge kwaliteit van bewijs) geven geen verschillen aan tussen combinatietherapie en monotherapie. Er waren geen verschillen in veiligheid op basis van het aantal patiënten met ten minste één serious adverse event in de langetermijnfase (matige kwaliteit van bewijs).

Conclusies

Etanercept versus placebo

Inductietherapie – Effectiviteit

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept geeft een significant hogere PASI 75-respons vergeleken met placebo na inductietherapie (40,8 versus 3,9%).</p> <p><i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2005, Bachelez 2015, Bagel 2012, Gottlieb 2011(a), Griffiths 2015, Langley 2014, Leonardi 2003, Strober 2011, Tying 2006</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept geeft een significant hogere PASI 90-respons vergeleken met placebo na inductietherapie (16,5 versus 1,4%).</p> <p><i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2005, Bachelez 2015, Bagel 2012, Gottlieb 2011(a), Griffiths 2015, Langley 2014, Leonardi 2003, Strober 2011, Tying 2006</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde PASI in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week geeft een significant grotere afname (38,6 keer groter) in gemiddelde PASI vergeleken met placebo tijdens inductietherapie.</p> <p><i>Leonardi 2003</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde PASI in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant grotere afname (53,8 keer groter) in gemiddelde PASI vergeleken met placebo tijdens inductietherapie.</p> <p><i>Leonardi 2003, Griffiths 2015</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: clearance (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept leidt significant vaker tot clearance (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') vergeleken met placebo na inductietherapie (3,9 versus 0,3%).</p> <p><i>Bachelez 2015, Gottlieb 2011(a), Griffiths 2015, Langley 2014, Strober 2011</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') in vergelijking tot baseline na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept leidt significant vaker tot een PGA van 'clear / almost clear' vergeleken met placebo na inductietherapie (37,4 versus 4,7%).</p> <p><i>Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2005, Bachelez 2015, Bagel 2012, Gottlieb 2011(a), Griffiths 2015, Langley 2014, Leonardi 2003, Strober 2011</i></p>

Inductietherapie – veiligheid

Matig	<i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerkingen tijdens inductietherapie (cruciaal)</i>
	Etanercept geeft een niet-significant grotere uitval vanwege bijwerkingen vergeleken met placebo tijdens inductietherapie (1,7 versus 1,6%).
	<i>Gottlieb 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2005, Bachelez 2015, Gottlieb 2011(a), Griffiths 2015, Langley 2014, Strober 2011, Tying 2006</i>

Matig	<i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i>
	Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant grotere proportie patiënten met ten minste één bijwerking vergeleken met placebo tijdens inductietherapie (53,1 versus 47%).
	<i>Bachelez 2015, Bagel 2012, Gottlieb 2011(a), Griffiths 2015, Langley 2014, Strober 2011, Tying 2006</i>

Laag	<i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i>
	Etanercept geeft een niet-significant grotere proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking vergeleken met placebo tijdens inductietherapie (1,5 versus 1,9%).
	<i>van de Kerkhof 2005, Bachelez 2015, Bagel 2012, Gottlieb 2011(a), Griffiths 2015, Langley 2014, Strober 2011, Tying 2006</i>

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Hoog	<i>Uitkomstmaat: DLQI 0 of 1 na inductietherapie</i>
	Etanercept leidt significant vaker tot een DLQI van 0 of 1 vergeleken met placebo na inductietherapie (39,1 versus 6,9%).
	<i>Griffiths 2015</i>

Hoog	<i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i>
	Etanercept 50 mg een keer per week geeft een significant grotere afname in gemiddelde DLQI-score vergeleken met placebo tijdens inductietherapie.
	<i>Leonardi 2003</i>

Hoog	<i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i>
	Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant grotere afname in gemiddelde DLQI-score vergeleken met placebo tijdens inductietherapie.
	<i>Leonardi 2003</i>

Langetermijntherapie – effectiviteit

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept geeft een significant hogere PASI 75-respons vergeleken met placebo tijdens langetermijntherapie (54,7 versus 6,7%).</p> <p><i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, van de Kerkhof 2005, Bagel 2012, Langley 2014, Tying 2006.</i></p>
------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept geeft een significant hogere PASI 90-respons vergeleken met placebo tijdens langetermijntherapie (29,8 versus 1,6%).</p> <p><i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, van de Kerkhof 2005, Bagel 2012, Langley 2014, Tying 2006.</i></p>
------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde PASI in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant grotere afname in gemiddelde PASI vergeleken met placebo tijdens langetermijntherapie.</p> <p><i>Gottlieb 2003</i></p>
------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept leidt significant vaker tot een PGA van 'clear / almost clear' vergeleken met placebo tijdens langetermijntherapie (49,4 versus 6,7%).</p> <p><i>Gottlieb 2003, Leonardi 2003, van de Kerkhof 2005, Bagel 2012, Langley 2014</i></p>
------	--

Langetermijntherapie – veiligheid

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept geeft een niet-significant kleinere uitval vanwege bijwerkingen vergeleken met placebo tijdens langetermijntherapie (3,5 versus 10,9%).</p> <p><i>Gottlieb 2003</i></p>
-------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept geeft een niet-significant kleinere proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking vergeleken met placebo tijdens langetermijntherapie (3,5 versus 5,5%).</p> <p><i>Gottlieb 2003</i></p>
-------	--

Langetermijntherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant grotere afname in gemiddelde DLQI-score vergeleken met placebo tijdens langetermijntherapie.</p> <p><i>Gottlieb 2003</i></p>
------	--

Overige uitkomsten

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt (belangrijk)</i></p> <p>50 mg 1 keer per week / 25 mg 2 keer per week: 9,4-9,5 weken 50 mg 2 keer per week: 5,5-7,3 weken</p>
-----------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot een 25% afname van de gemiddelde baseline PASI (belangrijk)</i></p> <p>50 mg 1 keer per week / 25 mg 2 keer per week: 3,5 weken 50 mg 2 keer per week: 2,8 weken</p>
------	--

Etanercept in verschillende doseringen

Inductietherapie – effectiviteit

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week geeft een significant lagere PASI 75-respons vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week na inductietherapie (35,1 versus 53,0%).</p> <p><i>Leonardi 2003, Papp 2005, Sterry 2010, Strohal 2013</i></p>
-------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week geeft een significant lagere PASI 90-respons vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week na inductietherapie (10,7 versus 22,8%).</p> <p><i>Leonardi 2003, Papp 2005, Strohal 2013</i></p>
------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde PASI in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week geeft een significant lagere afname in gemiddelde PASI vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week na inductietherapie.</p> <p><i>Leonardi 2003</i></p>
-------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: afname in absolute PASI in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week geeft een significant lagere afname in absolute PASI vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week na inductietherapie.</p> <p><i>Strohal 2013</i></p>
------	---

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') in vergelijking tot baseline na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week leidt significant minder vaak tot een PGA van 'clear / almost clear' vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week na inductietherapie (34,3 versus 43,9%).</p> <p><i>Leonardi 2003, Ortonne 2008, Papp 2005, Sterry 2010, Strohal 2013</i></p>
-----------	---

Inductietherapie – veiligheid

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerkingen tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week geeft een niet-significant grotere uitval vanwege bijwerkingen vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie (1,5 versus 1,0%).</p> <p><i>Papp 2008</i></p>
-------	---

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: DLQI-eindscore na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week geeft een significant hogere DLQI-eindscore vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week na inductietherapie.</p> <p><i>Sterry 2010</i></p>
-------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week geeft een niet-significant kleinere afname in gemiddelde DLQI-score vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week na inductietherapie.</p> <p><i>Leonardi 2003</i></p>
------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: afname in absolute DLQI-score in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week geeft een significant kleinere afname in absolute DLQI-score vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week na inductietherapie.</p>
------	--

Langetermijntherapie – effectiviteit

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week, geeft op de lange termijn een significant lagere PASI 75-respons vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week (53,8 versus 62,6%).</p> <p><i>Leonardi 2003, Papp 2005, Sterry 2010, Strohal 2013</i></p>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week, geeft op de lange termijn een significant lagere PASI 90-respons vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week (25,8 versus 38,7%).</p> <p><i>Leonardi 2003, Strohal 2013</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde PASI in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week, geeft op de lange termijn een significant lagere afname in gemiddelde PASI vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week.</p> <p><i>Leonardi 2003</i></p>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: afname in absolute PASI in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week, geeft op de lange termijn een significant lagere afname in absolute PASI vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week.</p> <p><i>Strohal 2013</i></p>
Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week, leidt op de lange termijn significant minder vaker tot een PGA van 'clear / almost clear' vergeleken met</p>

	<p>etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week (47,5 versus 58,7%).</p> <p><i>Leonardi 2003, Sterry 2010, Strohal 2013</i></p>
--	---

Langetermijntherapie – veiligheid

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week, geeft op de lange termijn een niet-significant kleinere uitval vanwege bijwerkingen vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week (2,5 versus 3,2%).</p> <p><i>Leonardi 2003, Sterry 2010, Strohal 2013</i></p>
------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week, geeft op de lange termijn een niet-significant kleinere proportie patiënten met ten minste één bijwerking vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week (54,5 versus 59,6%).</p> <p><i>Sterry 2010, Strohal 2013</i></p>
-------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week, geeft op de lange termijn een niet-significant kleinere proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week (2,9 versus 3,5%).</p> <p><i>Sterry 2010, Strohal 2013</i></p>
------	--

Langetermijntherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: DLQI-eindscore tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week, geeft op de lange termijn een niet-significant hogere DLQI-eindscore vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week.</p> <p><i>Gniadecki 2012</i></p>
-------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week, geeft op de lange termijn een significant kleinere afname in gemiddelde DLQI-score vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week.</p> <p><i>Leonardi 2003</i></p>
-------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: afname in absolute DLQI-score in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg een keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week, geeft op de lange termijn een niet-significant kleinere afname in absolute DLQI-score vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie, gevolgd door 50 mg een of twee keer per week.</p> <p><i>Strohal 2013</i></p>
-------	--

Overige uitkomsten

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: tijd tot terugval na het staken van de behandeling (belangrijk)</i></p> <p>50 mg 2 keer per week: 112 dagen 50 mg 1 keer per week: 87 dagen</p>
-------	---

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt (belangrijk)</i></p> <p>Placebo: niet bereikt binnen 12 / 24 weken 50 mg 1 keer per week / 25 mg 2 keer per week: 9,4-9,5 weken 50 mg 2 keer per week: 5,5-7,3 weken</p>
-----------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot een 25% afname van de gemiddelde baseline PASI (belangrijk)</i></p> <p>Placebo: niet bereikt binnen 12 weken 50 mg 1 keer per week / 25 mg 2 keer per week: 3,5 week 50 mg 2 keer per week: 2,8 weken</p>
------	---

Etanercept versus infliximab

Inductietherapie – effectiviteit

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant lagere PASI 75-respons vergeleken met infliximab 5 mg / kg na inductietherapie (21,7 versus 76,0%).</p> <p><i>De Vries 2013</i></p>
------	--

Langetermijntherapie – effectiviteit

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant lagere PASI 75-respons vergeleken met infliximab 5 mg / kg tijdens langetermijntherapie (34,8 versus 72,0%).</p> <p><i>De Vries 2013</i></p>
-------	--

Etanercept versus ustekinumab

Inductietherapie – effectiviteit

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant lagere PASI 75-respons vergeleken met ustekinumab 45 of 90 mg na inductietherapie (56,8 versus 71,4%).</p> <p><i>Griffiths 2010</i></p>
-------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant lagere PASI 90-respons vergeleken met ustekinumab 45 of 90 mg na inductietherapie (23,1 versus 41,5%).</p> <p><i>Griffiths 2010</i></p>
-------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: clearance (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt significant minder vaak tot clearance (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') vergeleken met ustekinumab 45 of 90 mg na inductietherapie (8,6 versus 22,5%).</p> <p><i>Griffiths 2010</i></p>
-------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') in vergelijking tot baseline na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt significant minder vaak tot een PGA van 'clear / almost clear' vergeleken met ustekinumab 45 of 90 mg na inductietherapie (49,0 versus 68,5%).</p> <p><i>Griffiths 2010</i></p>
------	---

Inductietherapie – veiligheid

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant grotere uitval vanwege bijwerkingen vergeleken met ustekinumab 45 of 90 mg tijdens inductietherapie (2,3 versus 1,4%).</p> <p><i>Griffiths 2010</i></p>
------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant grotere proportie patiënten met ten minste één bijwerking vergeleken met ustekinumab 45 of 90 mg tijdens inductietherapie (70,0 versus 68,0%).</p> <p><i>Griffiths 2010</i></p>
-------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant kleinere proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking vergeleken met ustekinumab 45 of 90 mg tijdens inductietherapie (1,2 versus 1,4%).</p> <p><i>Griffiths 2010</i></p>
------	--

Overige uitkomsten

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: tijd tot terugval na het staken van de behandeling (belangrijk)</i></p> <p>Ustekinumab 45 mg 14,4 weken Ustekinumab 90 mg: 18,1 weken Etanercept 50 mg 2 keer per week: 7,3 weken</p> <p><i>Griffiths 2010</i></p>
------	--

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt (belangrijk)</i></p> <p>Ustekinumab 45 mg: 4,8 weken Ustekinumab 90 mg: 4,4 weken Etanercept 50 mg BIW: 5,5 weken</p> <p><i>Griffiths 2010</i></p>
-----------	---

Etanercept versus secukinumab

Inductietherapie – effectiviteit

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie (cruciaal)</i></p>
-------	---

	<p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant lagere PASI 75-respons vergeleken met secukinumab 300 mg na inductietherapie (44,0 versus 77,1%).</p> <p><i>Langley 2014</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant lagere PASI 90-respons vergeleken met secukinumab 300 mg na inductietherapie (20,7 versus 54,1%).</p> <p><i>Langley 2014</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') in vergelijking tot baseline na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt significant minder vaak tot een PGA van 'clear / almost clear' vergeleken met secukinumab 300 mg na inductietherapie (27,2 versus 62,7%).</p> <p><i>Langley 2014</i></p>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: clearance (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt significant minder vaak tot clearance (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') vergeleken met secukinumab 300 mg na inductietherapie (4,3 versus 24,1%).</p> <p><i>Langley 2014</i></p>

Inductietherapie – veiligheid

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerkingen tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant grotere uitval vanwege bijwerkingen vergeleken met secukinumab 300 mg tijdens inductietherapie (1,9 versus 1,2%).</p> <p><i>Langley 2014</i></p>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant grotere proportie patiënten met ten minste één bijwerking vergeleken met secukinumab 300 mg tijdens inductietherapie (57,6 versus 55,3%).</p> <p><i>Langley 2014</i></p>

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant kleinere proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking vergeleken met secukinumab 300 mg tijdens inductietherapie (0,9 versus 1,2%).</p> <p><i>Langley 2014</i></p>
------	---

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: DLQI ≤ 5 na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt significant minder vaak tot een DLQI ≤ 5 vergeleken met secukinumab 300 mg na inductietherapie (34,4 versus 56,7%).</p> <p><i>Langley 2014</i></p>
------	---

Etanercept versus tofacitinib 5 mg

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant hogere PASI 75-respons vergeleken met tofacitinib 5 mg na inductietherapie (58,6 versus 39,4%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant hogere PASI 90-respons vergeleken met tofacitinib 5 mg na inductietherapie (32,1 versus 20,9%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') in vergelijking tot baseline na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt significant vaker tot een PGA van 'clear / almost clear' vergeleken met tofacitinib 5 mg na inductietherapie (66,1 versus 47,0%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: clearance (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt significant vaker tot clearance (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') vergeleken met tofacitinib 5 mg na inductietherapie (19,3 versus 11,2%).</p>
------	---

Bachelez 2015

Inductietherapie – veiligheid

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerkingen tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant grotere uitval vanwege bijwerkingen vergeleken met tofacitinib 5 mg tijdens inductietherapie (3,3 versus 0,9%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant grotere proportie patiënten met ten minste één bijwerking vergeleken met tofacitinib 5 mg tijdens inductietherapie (57,1 versus 54,5%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
-------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant kleinere proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking vergeleken met tofacitinib 5 mg tijdens inductietherapie (2,1 versus 2,1%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	--

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: DLQI ≤ 5 na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt niet significant vaker tot een DLQI ≤ 5 vergeleken met tofacitinib 5 mg na inductietherapie (64,9 versus 57,9%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	---

Etanercept versus tofacitinib 10 mg

Inductietherapie – effectiviteit

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant lagere PASI 75-respons vergeleken met tofacitinib 10 mg na inductietherapie (58,6 versus 63,3%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant lagere PASI 90-respons vergeleken met tofacitinib 10 mg na inductietherapie (32,1 versus 35,8%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') in vergelijking tot baseline na inductietherapie</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt niet significant minder vaak tot een PGA van 'clear / almost clear' vergeleken met tofacitinib 10 mg na inductietherapie (66,1 versus 67,8%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: clearance (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') in vergelijking tot baseline na inductietherapie</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt niet significant minder vaak tot clearance (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') vergeleken met tofacitinib 10 mg na inductietherapie (19,3 versus 25,3%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	--

Inductietherapie – veiligheid

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerkingen tijdens inductietherapie</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant grotere uitval vanwege bijwerkingen vergeleken met tofacitinib 10 mg tijdens inductietherapie (3,3 versus 3,0%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant kleinere proportie patiënten met ten minste één bijwerking vergeleken met tofacitinib 10 mg tijdens inductietherapie (57,1 versus 59,6%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
-------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant grotere proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking vergeleken met tofacitinib 10 mg tijdens inductietherapie (2,1 versus 1,5%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	---

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: DLQI ≤ 5 na inductietherapie</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt niet significant minder vaak tot een DLQI ≤ 5 vergeleken met tofacitinib 10 mg na inductietherapie (64,9 versus 68,1%).</p> <p><i>Bachelez 2015</i></p>
------	---

Etanercept versus ixekizumab

Inductietherapie – effectiviteit

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline tijdens/ na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant lagere PASI 75-respons vergeleken met ixekizumab 80 mg elke twee weken na inductietherapie (47,7 versus 88,5%).</p> <p><i>Griffiths 2015</i></p>
------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons in vergelijking tot baseline tijdens/ na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant lagere PASI 90-respons vergeleken met ixekizumab 80 mg elke twee weken na inductietherapie (22,3 versus 69,3%).</p> <p><i>Griffiths 2015</i></p>
------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde PASI in vergelijking tot baseline tijdens/na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant lagere afname in gemiddelde PASI vergeleken met ixekizumab 80 mg elke twee weken tijdens inductietherapie.</p> <p><i>Griffiths 2015</i></p>
------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') in vergelijking tot baseline tijdens/na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt significant minder vaak tot een PGA van 'clear / almost clear' vergeleken met ixekizumab 80 mg elke twee weken na inductietherapie (38,9 versus 81,8%).</p> <p><i>Griffiths 2015</i></p>
------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: clearance (PGA 0) in vergelijking tot baseline tijdens/na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept mg twee keer per week leidt significant minder vaker tot clearance (PGA 0) vergeleken met ixekizumab 80 mg elke twee weken na inductietherapie (7,4 versus 41,0%).</p>
------	--

	<i>Griffiths 2015</i>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: clearance (PASI 100) in vergelijking tot baseline tijdens/na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt significant minder vaker tot clearance (PASI 100) vergeleken met ixekizumab 80 mg elke twee weken na inductietherapie (6,4 versus 39,0%).</p> <p><i>Griffiths 2015</i></p>

Inductietherapie – veiligheid

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens/ na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant kleinere uitval vanwege bijwerkingen vergeleken met ixekizumab 80 mg elke twee weken tijdens inductietherapie (1,2 versus 1,6%).</p> <p><i>Griffiths 2015</i></p>
-------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens/ na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een niet-significant kleinere proportie patiënten met ten minste één bijwerking vergeleken met ixekizumab 80 mg elke twee weken (54,0 versus 57,8%).</p> <p><i>Griffiths 2015</i></p>
-------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens/ nainductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductietherapie geeft een niet-significant kleinere proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking vergeleken met ixekizumab 80 mg elke twee weken (1,9 versus 1,9%).</p> <p><i>Griffiths 2015</i></p>
-------	--

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score tijdens/na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week geeft een significant kleinere afname in gemiddelde DLQI-score vergeleken met ixekizumab 80 mg elke twee weken tijdens inductietherapie.</p> <p><i>Griffiths 2015</i></p>
------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: DLQI 0 / 1 tijdens/na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week leidt significant minder vaak tot een DLQI 0 / 1 vergeleken met ixekizumab 80 mg elke vier weken na inductietherapie (39,4 versus 82,1%%).</p> <p><i>Griffiths 2015</i></p>
------	--

Etanercept versus combinatie van etanercept en 0,05% clobetasolpropionaat
Inductietherapie – effectiviteit

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductie gevolgd door 50 mg een keer per week geeft een significant lagere PASI 75-respons vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week gevolgd door 50 mg een keer per week in combinatie met 0,05% clobetasolpropionaat (CP) twee keer per dag (week 11-2 en 23-24) na inductietherapie (48,1 versus 65,1%).</p> <p><i>Lebwohl 2013</i></p>
-------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductie gevolgd door 50 mg een keer per week geeft een significant lagere PASI 90-respons vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week gevolgd door 50 mg een keer per week in combinatie met 0,05% clobetasolpropionaat (CP) twee keer per dag (week 11-2 en 23-24) na inductietherapie (19,5 versus 29,8%).</p> <p><i>Lebwohl 2013</i></p>
-------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 ("clear") (PASI 100) in vergelijking tot baseline na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductie gevolgd door 50 mg een keer per week leidt significant minder vaak tot een PGA clear (PASI 100) vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week gevolgd door 50 mg een keer per week in combinatie met 0,05% clobetasolpropionaat (CP) twee keer per dag (week 11-2 en 23-24) na inductietherapie (5,7 versus 10,8%).</p> <p><i>Lebwohl 2013</i></p>
-------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear' / 'almost clear') in vergelijking tot baseline na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductie gevolgd door 50 mg een keer per week leidt significant minder vaak tot een PGA van 'clear / almost clear' vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week gevolgd door 50 mg een keer per week in combinatie met 0,05% clobetasolpropionaat (CP) twee keer per dag (week 11-2 en 23-24) tijdens inductietherapie (47,1 versus 63,1%).</p>
-------	---

	<i>Lebwohl 2013</i>
--	---------------------

Langetermijntherapie – effectiviteit

Hoog	<i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i>
	Etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductie gevolgd door 50 mg een keer per week geeft een niet-significant lagere PASI 75-respons vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week gevolgd door 50 mg een keer per week in combinatie met 0,05% clobetasolpropionaat (CP) twee keer per dag (week 11-2 en 23-24) tijdens langetermijntherapie (63,6 versus 69,2%).
	<i>Lebwohl 2013</i>

Matig	<i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons in vergelijking tot baseline tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i>
	Etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductie gevolgd door 50 mg een keer per week geeft een niet-significant lagere PASI 90-respons vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week gevolgd door 50 mg een keer per week in combinatie met 0,05% clobetasolpropionaat (CP) twee keer per dag (week 11-2 en 23-24) tijdens langetermijntherapie (33,7 versus 40,7%).
	<i>Lebwohl 2013</i>

Hoog	<i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') in vergelijking tot baseline tijdens/na langetermijntherapie (cruciaal)</i>
	Etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductie gevolgd door 50 mg een keer per week leidt niet significant minder vaak tot een PGA van 'clear / almost clear' vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week gevolgd door 50 mg een keer per week in combinatie met 0,05% clobetasolpropionaat (CP) twee keer per dag (week 11-2 en 23-24) tijdens langetermijntherapie (54,9 versus 61,7%).
	<i>Lebwohl 2013</i>

Langetermijntherapie – veiligheid

Zeer laag	<i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i>
	Etanercept 50 mg twee keer per week tijdens inductie gevolgd door 50 mg een keer per week geeft een niet-significant kleinere proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking vergeleken met etanercept 50 mg twee keer per week gevolgd door 50 mg een keer per week in combinatie met 0,05% clobetasolpropionaat (CP) twee keer per dag (week 11-2 en 23-24) tijdens langetermijntherapie (2,0 versus 2,4%).
	<i>Lebwohl 2013</i>

Overige overwegingen

Etanercept was één van de eerste biologics die geregistreerd werd voor psoriasis. Derhalve is er met dit middel veel ervaring opgedaan. De op dit moment beschikbare gegevens tonen een gunstig veiligheidsprofiel op de langere termijn. Het is op dit moment nog onduidelijk of er risico's verbonden zijn aan zeer langdurige behandeling met biologics.

Etanercept wordt een of twee keer per week subcutaan toegediend en is daarmee de biologic met de hoogste toedieningsfrequentie, maar ook de kortste halfwaardetijd. Een korte halfwaardetijd kan voordelen hebben in het geval van bijvoorbeeld een electieve ingreep, infecties, zwangerschapswens, korte vakanties of wanneer er een vaccinatie met een levend verzwakt vaccin moet plaatsvinden.

Op basis van klinische uitkomstmaten (PASI, PGA) is etanercept in een dosering van 50 mg twee keer per week superieur aan 50 mg een keer per week (of 25 mg twee keer per week), zowel tijdens de inductiefase als op de lange termijn. Dat dit verschil op basis van de DLQI niet duidelijk naar voren komt, heeft mogelijk te maken met de wisselingen in doseringsschema's gedurende de studies. Daarnaast lijkt de hoge dosering te leiden tot een (iets) snellere werkzaamheid dan de lage dosering, wat van waarde kan zijn voor de patiënt.

Aanbevelingen

Etanercept wordt aanbevolen als inductietherapie voor chronische plaque type psoriasis.	↑↑*
Etanercept wordt aanbevolen als langetermijntherapie voor chronische plaque type psoriasis. De bijwerkingen op lange termijn zijn vergelijkbaar met inductietherapie.	↑↑*

* Sterkte van de aanbeveling.

Referenties

- Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9993):552-61.
- Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(1):86-92.
- Bandt M de, Sibilia J, Le Loet X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R545-51.
- Caproni M, Antiga E, Melani L, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol* 2009;29(2):210-4.
- Crowley J, Yang HB, Sundaram M, Mulani P. Health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: Effects of treatment with ABT-874 versus etanercept or placebo. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):Ab160-Ab.
- Dauden E, Griffiths CE, Ortonne JP, et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(12):1374-82.
- EDF guideline psoriasis 2015.
- European Medicines Agency. EPAR-samenvatting voor het publiek ENBREL® [March 2016]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf.
- European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken ENBREL® [March 2016]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.
- Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(12):1947-55.

- Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1345-9.
- Gniadecki R, Robertson D, Molta CT, et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(11):1436-43.
- Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat* 2006;17(1):9-17.
- Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139(12):1627-32; discussion 32.
- Gottlieb (a) A, Leonardi C, Valdes J, Gu YH. Efficacy and safety results of ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):Ab159-Ab.
- Gottlieb (b) AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011;165(3):652-60.
- Gottlieb AB, Strober BE, Kricorian G, Langley RG. Adding methotrexate to etanercept versus etanercept monotherapy in adults with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(4):Ab184-Ab.
- Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *New Engl J Med* 2010;362(2):118-28.
- Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015;386(9993):541-51.
- Kerkhof van de PCM, Segaert S, Lahfa M, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Brit J Dermatol* 2008;159(5):1177-85.
- Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol* 2005;153(6):1192-9.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis - Results of Two Phase 3 Trials. *New Engl J Med* 2014;371(4):326-38.
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *New Engl J Med* 2003;349(21):2014-22.
- Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2641-8.
- Ortonne JP, Griffiths CE, Dauden E, et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: The CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol* 2008;3(6):657-65.
- Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152(6):1304-12.
- Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, et al. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(2):e33-45.
- Ratner M. Amgen best-seller challenged by generics. *Nat Biotechnol* 2013;31(9):774.
- SmPC tekst Etanercept.
- Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *Br Med J* 2010;340:c147.
- Strober B, Crowley J, Yamauchi P, Yoo S, Gu Y, Valdes J. ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results. *J Eur Acad Dermatol* 2010;24:10-1.
- Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011;165(3):661-8.
- Strohal R, Puig L, Chouela E, et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatol Treat* 2013;24(3):169-78.

- Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006;367(9504):29-35.
- Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143(6):719-26.
- Vries A de, Nijsten T, Opmeer B, et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol* 2013;27:2.
- Yi S, Kim SE, Park M-K, et al. Comparative pharmacokinetics of HD203, a biosimilar of etanercept, with marketed etanercept (Enbrel): a double-blind, single-dose, crossover study in healthy volunteers. *BioDrugs* 2012;26(3):177-84.
- Lebwohl MG, Pariser D, Kricorian G, Koo J, Duffin KC, Kircik L. Safety and efficacy of adding topical clobetasol propionate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(4):Ab211-Ab.

Infliximab (2017)

M. de Groot

Gebaseerd op Reich/Kenémy, EDF guideline psoriasis 2015

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van infliximab bij volwassen patiënten met chronische plaque psoriasis?

Inleiding

Infliximab is een monoklonaal antilichaam en behoort tot de zogenoemde TNF-alfa-antagonisten. Het bindt met hoge affiniteit en specificiteit aan TNF-alfa en heeft ook meerdere bindingsplaatsen voor TNF-alfa. Infliximab is een. De variabele regio's zijn van muizenproteïnen afkomstig en gekoppeld aan humaan IgG1 en kappa constante domeinen.

Infliximab is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassen patiënten die niet reageerden op een andere systemische therapie met inbegrip van ciclosporine, methotrexaat of PUVA, of bij wie een dergelijke therapie gecontra-indiceerd is, of die een dergelijke therapie niet verdragen. Zie ook het hoofdstuk 'Keuze van behandeling bij patiënten met psoriasis' en de SmPC tekst. [SmPC tekst]

Infliximab	
Registratie voor psoriasis	September 2005 (EMA)
Aanbevolen startdosering	5 mg / kg lichaamsgewicht op wk 0,2, 6 en daarna gemiddeld om de 8 wkn
TOA: tijd tot 25% van de patiënten een PASI 75-respons bereikt	3,8 weken (zie SoF-tabel, bijlage 1A [infliximab])
Responspercentage	PASI 75 in 80% op wk 10 PASI 90 in 58% op wk 10

Instructies voor gebruik

Voorafgaand aan de behandeling

- Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten in een register onder te brengen (indien beschikbaar)
- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-levenvragenlijsten (zoals de DLQI / Skindex-29 of -17)
- Anamnese en lichamelijk onderzoek moet zich richten op eerdere behandelingen, maligniteiten, infecties, congestief hartfalen, en neurologische symptomen naar inzicht behandelend arts
- Aanbevolen maatregelen zijn onder meer:
 - Controleer op maligniteiten, vooral huidkanker en premaligne laesies
 - Laboratoriumparameters (zie Tabel 42)
 - Uitsluiten van tuberculose (zie hoofdstuk 'Tuberculosescreening')
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- Zwangerschapstest en bespreek anticonceptie
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-levenvragenlijsten (zoals DLQI / Skindex-29 of -17)
- Aandacht in de anamnese en het lichamelijk onderzoek voor infecties, maligniteiten, congestief hartfalen en neurologische symptomen
- Laboratoriumonderzoek (zie Tabel 42)

- Anticonceptie
- Uitvragen risico op tuberculose en op indicatie testen.
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Na de behandeling

Aan vrouwen in de vruchtbare levensfase dient te worden geadviseerd om geschikte anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen gedurende zes maanden na het staken van de behandeling. Op basis van beperkte data wordt paternal use van anti-TNF-alfa biologisch niet afgeraden.

Tabel 42. Aanbevolen laboratoriumcontroles infliximab

Parameter	Vóór behandeling	Daarna voorafgaand aan elke infusie
Volledig bloedbeeld	X	X
Bezinking, CRP	X	X
Leverenzymen (ALAT, γ GT)	X	X
Serum creatinine	X	X
Urinesediment	X	
Zwangerschapstest	X	
HBV / HCV	X	
Hiv	X	
TBC-screening	X	
Antinucleaire antistoffen (ANA)*	X	

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

Dit is geen standaardbepaling, de werkgroep is het eens dat een ANA-bepaling vóór een behandeling overwogen kan worden, deze uitgangswaarde kan van nut zijn om eventuele auto-immuunmanifestaties beter te duiden. Dit speelt met name bij infliximab, adalimumab en etanercept een rol.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen
- Actieve infecties van klinische betekenis (zoals actieve tuberculose)
- Congestief hartfalen (NYHA class III / IV)
- Levend verzwakte vaccins
- Zwangerschap / lactatie.

Relatieve contra-indicaties

- Gelijktijdig behandeling met immunosuppressiva
- Chronische hepatitis B en C (overleg met hepatoloog of gestart kan worden)
- Latente TBC
- Voorgeschiedenis van terugkerende of ernstige infecties
- Gelokaliseerde infecties
- Onderliggende aandoeningen die een verhoogde kans geven op infecties
- Demyeliniserende aandoeningen en SLE
- PUVA > 200 behandelingen (vooral indien reeds ciclosporine is gegeven nadien)
- Maligniteiten of lymfoproliferatieve aandoening

- Lever-en galwegaandoeningen.

Bijwerkingen/veiligheid

Tabel 43. Overzicht van belangrijke bijwerkingen Infliximab

Frequentie	
Zeer vaak	Infusiereacties, virale infecties (influenza, herpesvirusinfecties), bovensteluchtweginfectie, sinusitis, hoofdpijn, abdominale pijn, misselijkheid, aan infusiegerelateerde reactie, pijn.
Vaak	Bacteriële infecties (sepsis, cellulitis), neutropenie, leukopenie, anemie, lymfadenopathie, symptoom bij respiratoire allergie, depressie, slapeloosheid, vertigo, duizeligheid, hypesthesie, paresthesie, conjunctivitis, tachycardie, palpaties, hypotensie, hypertensie, ecchymose, opvliegers, flushing, ondersteluchtweginfectie (bv. bronchitis, pneumonie), dyspneu, epistaxis, gastro-intestinale hemorragie, diarree, dyspepsie, gastro-oesofageale reflux, obstipatie, abnormale hepatische functie, verhoogde transaminasen, de eerste symptomen of verergering van psoriasis inclusief psoriasis pustulosa (hoofdzakelijk handpalmen en voetzolen), urticaria, uitslag, pruritus, hyperhidrose, droge huid, fungale dermatitis, eczeem, alopecia, artralgie, myalgie, rugpijn, urineweginfectie, pijn op de borst, vermoeidheid, koorts, reactie op de injectieplaats, koude rillingen, oedeem.

Zie voor volledige lijst bijwerkingen SmPC tekst Infliximab

Belangrijke overwegingen voor de veiligheid van infliximab zijn vaak voorkomende bijwerkingen (vooral infecties en infusiereacties), evenals zeldzame maar belangrijke bijwerkingen, zoals opportunistische infecties, in het bijzonder tuberculose. Minder duidelijk is de relatie tussen infliximab en een aantal zeldzame bijwerkingen zoals ernstige leverbeschadiging, lymfomen of andere maligniteiten, of congestief hartfalen. Een overzicht van belangrijke bijwerkingen geassocieerd met infliximab wordt weergegeven in de Tabel 43.

Infusiereacties

In klinische studies waren infusiereacties (gedefinieerd als ongewenste voorvallen die tijdens of binnen een uur na voltooiing van de infusie ontstaan) de meest voorkomende redenen voor het stopzetten van de therapie. Infusiereacties werden gezien bij ongeveer 18% van de met infliximab behandelde patiënten in vergelijking met ongeveer 5% in patiënten behandeld met placebo. De meeste van deze infusiereacties zijn mild tot matig, met inbegrip van symptomen zoals flushing, pruritus, koorts en koude rillingen, hoofdpijn en urticaria. Ernstige infusiereacties, zoals anafylactische reacties, convulsies, erythemateuze rash, alsmede serum-ziekteachtige vertraagd type overgevoelighedsreacties (myalgie, artralgie en / of exantheem ontstaan tussen een en veertien dagen na infusie) komen in ~ 1% van de patiënten voor. In 1% van de infusies was er sprake van cardiopulmonale reacties, met name pijn op de borst, hypotensie, hypertensie of dyspnoe. Ongeveer 3% van de patiënten stopte behandeling met infliximab vanwege infusiereacties. Infusiereacties waren doorgaans minder gebruikelijk in klinische trials bij plaque type psoriasis. In de drie psoriasisstudies was het percentage van totale infusies die resulteerden in infusiereacties (d.w.z. een bijwerking die binnen het uur optreedt) 7% in de 3 mg / kg-groep, 4% in de 5 mg / kg-groep, en 1% in de placebogroep.

Het percentage patiënten dat antilichamen tegen infliximab vormt is ongeveer 10% tot 30%. Patiënten die antilichamen tegen infliximab ontwikkelen, lijken een verhoogd risico op infusiereacties te hebben. [Baert 2003] Als milde tot matige infusiereacties optreden, kan de behandeling meestal worden voortgezet na verminderen van de infusiesnelheid of tijdelijk stoppen van de infusie. In deze gevallen moet voorbehandeling met orale antihistaminica, paracetamol en / of glucocorticosteroïden in overweging worden genomen voor de toekomstige infusies. Zie verder hoofdstuk 'Serumspiegel- en antistofbepaling'.

Infecties

Infecties zijn de meest voorkomende bijwerkingen die werden beschreven in spontane 'post-launch'-rapportages (zoals de bijwerkingenrapportages van LAREB) na het beschikbaar

komen van infliximab. Patiënten die behandeld worden met infliximab hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige infecties waarbij meerdere orgaansystemen aangedaan zijn en wat kan leiden tot ziekenhuisopname of tot de dood.

Opportunistische infecties veroorzaakt door bacteriële, mycobacteriële, invasieve mycose, virale of parasitaire organismen inclusief aspergillose, blastomycose, candidiasis, coccidiomycose, histoplasmose, legionella, listeria, pneumocystose en tuberculose zijn gemeld bij gebruik van TNF-blokkers. Patiënten hebben dan vaker een gedissemineerde infectie in plaats van een gelokaliseerde variant.

In alle afgeronde klinische studies met infliximab had 36,4% van de patiënten in de placebogroep (n = 1600; gemiddeld 29 weken follow-up) en 52,0% van de patiënten in de infliximabgroep (n = 5706, gemiddeld 45,5 weken follow-up) meer dan één infectie. [Centocor, Psoriasis 2006] Ernstige infecties werden gezien bij 2,0% van de met placebo behandelde patiënten en in 4,0% van de met infliximab behandelde patiënten, het verschil is hoofdzakelijk het gevolg van een hoger aantal longontstekingen en abscessen bij patiënten die infliximab kregen. Patiënten die infliximab kregen, hadden een verhoogd risico van reactivering of verergering van granulomateuze infecties, in het bijzonder tuberculose. Veel gevallen van tuberculose geassocieerd met infliximab traden op in geografische gebieden waar tuberculose endemisch is en na de eerste infusie, wat wijst op een mogelijke reactivering van latente tuberculose. [Ellerin 2003] De meerderheid van de patiënten kreeg extrapulmonaire tuberculose (57%) en bijna 25% van deze patiënten had gedissemineerde tuberculose.

Antinucleaire antilichamen en huidsymptomen die doen denken aan cutane lupus erythematodes

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

Verhoogde leverenzymen

In klinische studies met infliximab bij plaque type psoriasis, ontwikkelde tot 8% van de patiënten duidelijk verhoogde ASAT- en ALAT-niveaus (>150 U / l en meer dan tweemaal ten opzichte van baseline). [Reich 2005] Dit fenomeen werd minder vaak waargenomen in klinische studies voor andere indicaties. De verhoging van de leverenzymen was niet het gevolg van reactivering van virale hepatitis en was meestal niet geassocieerd met andere afwijkingen die gezien kunnen worden bij leverafwijkingen (bv. abnormale bilirubinewaarden). In de meerderheid van de gevallen kan de behandeling met infliximab worden voortgezet met nauwgezette controles. Ernstige leverreacties, waaronder acuut leverfalen, geelzucht, hepatitis en cholestase, zijn zelden gerapporteerd in postmarketingdata van patiënten die behandeld worden met infliximab. Auto-immuun hepatitis werd in enkele gevallen gediagnosticeerd. Ernstige leverreacties ontstonden twee weken tot meer dan een jaar na start van infliximab; in de meeste gevallen werd er geen verhoging van de lever-aminotransferasewaarden gezien voor de ontdekking van de leverschade. Patiënten met symptomen of signalen van leverdisfunctie moeten worden onderzocht voor leverschade. Als geelzucht en / of opvallende verhogingen van leverenzymen (d.w.z. $\geq 5x$ de bovengrens van normaal) zich ontwikkelen, moet infliximab gestopt worden en grondig aanvullend onderzoek naar de afwijkingen verricht worden. Reactivering van hepatitis B kan optreden bij patiënten die chronische dragers van dit virus

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

Maligniteiten, waaronder lymfoom

In klinische studies in verschillende indicaties, kwamen in de controlegroep minder maligniteiten (lymfoom en non-lymfoom) voor dan in de met infliximab behandelde patiënten. Echter, het aantal in deze laatste groep was niet hoger dan het aantal in de algemene bevolking volgens de Surveillance, Epidemiology en End Results (SEER)-database van het Amerikaanse Nationale Kanker Instituut. In de EXPRESS fase III-trial in psoriasis werden drie patiënten (1%) met niet-melanocytair huidtumoren gerapporteerd in de infliximabgroep, vergeleken met geen van de met placebo behandelde patiënten. [Reich 2005]

In klinische studies voor verschillende indicaties werden lymfomen vaker waargenomen bij patiënten behandeld met infliximab dan bij patiënten behandeld met placebo. De meeste lymfomen geassocieerd met TNF-antagonisten zijn non-hodgkinlymfomen, met een gemiddelde tijd tot begin van 10 tot 21 maanden. Hierbij moet worden opgemerkt dat, in klinische studies, patiënten die placebo hadden gehad gewoonlijk een kortere follow-upperiode hadden dan patiënten behandeld met actief geneesmiddel.

In de gecontroleerde en open-labeldelen van klinische studies met infliximab, ontwikkelden vijf patiënten lymfomen bij 5707 patiënten behandeld met infliximab (mediane duur van follow-up: een jaar) vs. geen lymfomen in 1600 controlepatiënten (mediane duur van follow-up: 0,4 jaar).

Bij patiënten met reumatoïde artritis waren twee lymfomen waargenomen bij een frequentie van 0,08 gevallen per 100 patiëntjaren in follow-up. Dit is ongeveer drie keer hoger dan verwacht in de algemene bevolking. In de gecombineerde klinische trialpopulatie voor reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, colitis ulcerosa, en chronische plaque psoriasis, werden vijf lymfomen waargenomen bij een frequentie van 0,10 gevallen per 100 patiëntjaren van follow-up. Dat is ongeveer vier keer hoger dan verwacht in de algemene bevolking. Patiënten met de ziekte van Crohn, reumatoïde artritis of chronische plaque psoriasis, met name patiënten met een hoge ziekteactiviteit en / of langdurige blootstelling aan immunosuppressieve therapieën, hebben een hoger risico (tot enkele malen) dan de algemene bevolking voor de ontwikkeling van lymfoom, zelfs in de afwezigheid van TNF-blokkerende therapie.

Bij patiënten die werden behandeld met TNF-blokkers, waaronder infliximab, zijn in postmarketinganalyse gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom (HSTCL), een zeldzame vorm van T-cellymfoom, gemeld. Deze gevallen hadden een zeer agressief beloop en een fatale afloop. Alle gemelde infliximabgevallen zijn opgetreden bij patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa en de meerderheid was bij adolescenten en jonge volwassen mannen. Al deze patiënten werden gelijktijdig met de infliximab behandeld met de immunosuppressiva azathioprine of 6-mercaptopurine ten tijde van of voorafgaand van het stellen van de diagnose hepatosplenisch T-cellymfoom. Soortgelijke lymfomen zijn ook waargenomen bij patiënten behandeld met azathioprine of 6-mercaptopurine. De totale gerapporteerde frequenties van lymfomen uit post-marketingdata met TNF-antagonisten (0,02-0,03 gevallen per 100 patiëntjaren) wijzen niet op een verhoogd risico in vergelijking met de verwachte percentage van lymfomen in de SEER-database (0,07 gevallen per 100 patiëntjaren in een 65-jarige bevolking). [Keystone 2003]

Melanoom en merkelcelcarcinoom zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met TNF-blokkers, waaronder infliximab. Periodiek huidonderzoek wordt aanbevolen voor alle patiënten, vooral diegenen met risicofactoren voor huidkanker.

Hoewel het thans niet bekend is of psoriasispatiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten een hoger risico hebben op het ontwikkelen van een lymfoom of huidkanker, kan een potentieel risico voor de ontwikkeling van lymfoom of andere maligniteiten niet worden uitgesloten op basis van de huidige kennis.

Van belang is, dat patiënten met psoriasis, net als met patiënten met reumatoïde artritis, sowieso een hoger risico op lymfomen hebben, in vergelijking met de algemene bevolking [Hannuksela 2000] en ook een toegenomen risico op huidkanker als gevolg van eerdere UV-lichttherapie, met name PUVA, en het gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen, zoals ciclosporine. [Marcil 2001, Paul 2003] Daarom zouden alle patiënten, met name diegene met uitgebreide immunosuppressieve therapie in de voorgeschiedenis, als ook psoriasispatiënten die eerder PUVA-therapie hebben gehad, moeten worden gecontroleerd voor non-melanoma huidkanker zowel voor als tijdens behandeling met een TNF-antagonist. De mogelijke rol van TNF-blokkerende therapie bij de ontwikkeling van maligniteiten is niet bekend. Voorzichtigheid moet worden betracht bij het overwegen van behandeling met infliximab bij patiënten met kanker in de voorgeschiedenis of bij voortzetting van de behandeling bij patiënten die een maligniteit ontwikkelden terwijl ze infliximab kregen.

Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Eenmalige doses van maximaal 20 mg / kg zijn toegediend zonder toxische effecten.

Geneesmiddeleninteracties

Een enkele infusie van infliximab leidt tot een gemiddelde maximale serumconcentratie van 118 ug / ml. De gemiddelde halfwaardetijd is ~ 8,5-9 dagen; Afhankelijk van de dosis en duur van de behandeling, kan infliximab in het serum gedetecteerd worden tot een duur van 28 weken.

De combinatie van infliximab met immunosuppressieve geneesmiddelen kan het risico op infectie verhogen. Corticosteroïden lijken de farmacokinetiek van infliximab niet in klinisch relevante mate te beïnvloeden.

De combinatie met lage doses MTX (7,5 tot 10 mg per week) wordt vaak gebruikt bij de behandeling van reumatologische indicaties en de ziekte van Crohn en lijkt de werkzaamheid van infliximab op lange termijn te verbeteren. Tot op heden zijn er geen aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van deze combinatie minder gunstig is dan van infliximab monotherapie.

De combinatie met PUVA-therapie kan het risico op de ontwikkeling van huidkanker verhogen. Er is weinig informatie over het gelijktijdig gebruik van infliximab met andere biologische therapieën die voor dezelfde aandoeningen als infliximab gebruikt worden. Het gelijktijdig gebruik van infliximab en deze biologics wordt niet aanbevolen, vanwege een mogelijk verhoogd infectierisico.

De combinatie van infliximab met andere biologische geneesmiddelen die worden gebruikt voor dezelfde aandoeningen als waarvoor infliximab wordt gebruikt, waaronder anakinra en abatacept, wordt niet aanbevolen.

Bijzondere aspecten van de behandeling

Chirurgie

Zie Richtlijn verantwoord gebruik van biologics [www.mdl.nl / uploads / 240 / 894 / Richtlijn_biologicals_geautoriseerd.pdf](http://www.mdl.nl/uploads/240/894/Richtlijn_biologicals_geautoriseerd.pdf).

Men kan bij operaties TNF-alfablokkers perioperatief blijven gebruiken omdat geen sprake is van een duidelijk verhoogd risico op postoperatieve wondgenezingsstoornissen of infectie. In individuele gevallen (met name bij een comorbiditeit als diabetes mellitus of bij een mogelijk besmette operatie) kan overwogen worden toch te stoppen met TNF-alfablokkers en / of antibiotica toe te dienen.

Zwangerschap: zie hoofdstuk 'Zwangerschap'

Het matige aantal (ongeveer 450) van prospectief verzamelde, aan infliximab blootgestelde zwangerschappen met bekende uitkomsten, waaronder een beperkt aantal (ongeveer 230) blootgesteld tijdens het eerste trimester, wijst niet op onverwachte effecten op het resultaat van de zwangerschap. Aangezien infliximab TNF-alfa remt, kan de toediening van infliximab gedurende de zwangerschap de normale immunoreacties van de pasgeborene aantasten. In een toxiciteitsonderzoek naar de ontwikkeling dat uitgevoerd werd op muizen, waarbij een analoge antistof werd gebruikt die de functionele activiteit van muis-TNF-alfa selectief remt, was er geen aanwijzing van zwangerschapstoxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit.

De beschikbare klinische ervaring is te beperkt om een risico uit te sluiten; de toediening van infliximab wordt daarom ontraden gedurende de zwangerschap. Op basis van beperkte data wordt paternal use van anti-TNF-alfa biologic niet afgeraden.

Infliximab passeert de placenta en is bij zuigelingen, van wie de moeders tijdens de zwangerschap behandeld werden met infliximab, tot zes maanden na de geboorte in het serum gedetecteerd. Als gevolg hiervan kunnen deze zuigelingen een verhoogd risico hebben op een infectie. Toediening van levend verzwakte vaccins aan zuigelingen die in utero aan infliximab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende zes maanden na de laatste infusie met infliximab aan de moeder tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of infliximab wordt uitgescheiden in de moedermelk dan wel systemisch wordt opgenomen na voedselinname. Aangezien humane immunoglobulines in de moedermelk worden uitgescheiden, moeten vrouwen de borstvoeding onderbreken tot ten minste zes maanden na de behandeling met infliximab.

Biosimilars

Biosimilars van infliximab zijn goedgekeurd door de EMA op basis van studies bij reumatoïde artritis en de ziekte van Bechterew. Infliximab biosimilars (Remsima en Inflectra) zijn nu beschikbaar in verschillende Europese landen. Voor meer informatie zie hoofdstuk 'Biosimilars'.

Kwaliteit van het bewijs

Acht gerandomiseerde klinische studies waarin infliximab was geëvalueerd, werden opgenomen in de beoordeling. [Barker 2011, Chaudhari 2001, Feldman 2005, Feldman 2008, Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Reich 2006, Torii 2010, De Vries 2013, Yang 2012] Een overzichtstabel van de bevindingen is opgenomen in bijlage 1A (infliximab).

Infliximab vs. placebo [Chaudhari 2001, Feldman 2005, Feldman 2008, Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Reich 2006, Torii 2010, Yang 2012]

Infliximab is superieur in de inductietherapie op basis van PASI 75 (lage kwaliteit van bewijs), PASI 90 (lage kwaliteit van bewijs), het percentage PASI-reductie (hoge kwaliteit van bewijs), PGA 'clear' (matige kwaliteit van bewijs), PGA 'clear / almost clear' (lage kwaliteit van bewijs), absolute DLQI-reductie (lage kwaliteit van bewijs) en op de langetermijntherapie op basis van PASI 75 (lage kwaliteit van bewijs), PASI 90 (lage kwaliteit van bewijs), het percentage PASI-reductie (hoge kwaliteit van bewijs), PGA 'clear / almost clear' (lage kwaliteit van bewijs), DLQI ≤ 5 (hoge kwaliteit van bewijs) en absolute DLQI-reductie (hoge kwaliteit van bewijs).

Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden voor uitval vanwege AE (lage kwaliteit van bewijs), patiënten met ten minste één AE (matige kwaliteit van bewijs) en patiënten met ten minste één SAE (matige kwaliteit van bewijs) in de inductietherapie. Bij langdurige therapie werden er eveneens geen statistische significante verschillen gevonden voor uitval vanwege AE (matige kwaliteit van bewijs), patiënten met ten minste één AE

(matige kwaliteit van bewijs) en patiënten met ten minste één SAE (matige kwaliteit van bewijs) bij langdurige behandeling. Een significant hoger risico op bijwerkingen in de inductieperiode (matige kwaliteit van bewijs) werd getoond met infliximab, maar het was een klein effect.

Infliximab in verschillende infuusintervallen

Infliximab continue onderhoudsbehandeling in vergelijking met infliximab 'zo nodig' onderhoudsbehandeling. [Feldman 2008, Menter 2007]

Continue onderhoudsbehandeling met infliximab is superieur aan de 'zo nodig' onderhoudsbehandeling gebaseerd op PASI 75 (hoge kwaliteit van bewijs), PASI 90 (hoge kwaliteit van bewijs), PGA 'clear / almost clear' (hoge kwaliteit van bewijs) bij langdurige therapie. Dit verschil tussen de twee behandelingsregimes kon niet worden ondersteund door de patiëntgerapporteerde resultaten: er werd geen statistisch verschil in absolute DLQI-reductie gevonden (hoge kwaliteit van bewijs).

Gegevens over uitval vanwege AE (matige kwaliteit van bewijs), patiënten met ten minste één AE (hoge kwaliteit van bewijs), en patiënten met ten minste één SAE (matige kwaliteit van bewijs) toonden geen verschil in veiligheid gedurende langdurige periode (weken 14 tot 50).

Infliximab vs. andere opgenomen behandelingen

Infliximab vs. MTX: zie hoofdstuk 'Methotrexaat'

Infliximab vs. Etanercept: zie hoofdstuk 'Etanercept'

Conclusies

Kwaliteit van bewijs volgens de GRADE-methode

Zie ook SoF-tabel infliximab in bijlage 1A.

Infliximab vs. placebo

Inductietherapie – effectiviteit

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen een PASI 75-respons met infliximab vergeleken met placebo na de inductiefase: 57,4% vs. 2,9%.</p> <p><i>Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012</i></p>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen een PASI 90-respons met infliximab vergeleken met placebo na de inductiefase: 33,7% vs. 0,75%.</p> <p><i>Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde PASI-score na inductietherapie</i></p> <p>Er wordt een grotere afname van de gemiddelde PASI behaald met infliximab vergeleken met placebo na de inductiefase.</p> <p><i>Reich 2005</i></p>

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: volledige remissie (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen PGA 'clear' met infliximab vergeleken met placebo na de inductiefase: 25,6% vs. 0%.</p> <p><i>Reich 2005</i></p>
-------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na inductie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen een PGA 'clear / almost clear' met infliximab vergeleken met placebo na de inductiefase: 58,9% vs. 3,9%</p> <p><i>Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012</i></p>
------	---

Inductietherapie – veiligheid

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat vanwege bijwerkingen is gestopt met infliximab vergeleken met placebo na de inductiefase: 3,3% vs. 1,8%.</p> <p><i>Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Menter 2007, Torii 2010, Yang 2012</i></p>
------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen infliximab en placebo na de inductiefase: 68% vs. 53,1%.</p> <p><i>Menter 2007, Torii 2010, Yang 2012</i></p>
-------	---

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen infliximab en placebo na de inductiefase: 2,5% vs. 2,2%.</p> <p><i>Menter 2007, Torii 2010, Yang 2012</i></p>
-------	--

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score na inductiefase (belangrijk)</i></p> <p>Patiënten hebben een grotere afname in gemiddelde DLQI met infliximab dan met placebo in inductietherapie.</p> <p><i>Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012</i></p>
------	--

Langetermijntherapie – effectiviteit

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen PASI 75 met infliximab vergeleken met placebo bij langetermijntherapie: 78,6% vs. 6%.</p> <p><i>Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012</i></p>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen PASI 90 met infliximab vergeleken met placebo bij langetermijntherapie: 51,0% vs. 1,6%.</p> <p><i>Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde PASI na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er wordt een grotere afname van de van de gemiddelde PASI behaald met infliximab vergeleken met placebo na langetermijntherapie.</p> <p><i>Reich 2005</i></p>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen een PGA 'clear / almost clear' met infliximab vergeleken met placebo na langetermijntherapie: 69,7% vs. 5,8%.</p> <p><i>Menter 2007, Reich 2005, Yang 2012</i></p>

Langetermijntherapie – veiligheid

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat vanwege bijwerkingen is gestopt met infliximab vergeleken met placebo na langetermijntherapie: 9,1% vs. 6,6%.</p> <p><i>Reich 2005</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen infliximab en placebo na langetermijntherapie: 82,1% vs. 71,4%.</p> <p><i>Reich 2005</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p>

	<p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tussen infliximab en placebo na langetermijntherapie: 5,4% vs. 2,5%.</p> <p><i>Reich 2005, Yang 2012</i></p>
--	--

Langetermijntherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: DLQI-score \leq 5 na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Infliximab leidt significant vaker tot een DLQI-score \leq5 vergeleken met placebo na langetermijntherapie: 85,4% vs. 31,2%.</p> <p><i>Reich 2005</i></p>
------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Patiënten hebben een grotere afname in gemiddelde DLQI met infliximab dan met placebo na langetermijntherapie.</p> <p><i>Reich 2005</i></p>
------	---

Overige uitkomsten

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: time until onset of action (TOA): tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt (belangrijk)</i></p> <p>De tijd tot 25% van de patiënten PASI 75 bereikt is korter met infliximab dan bij placebo</p>
-----------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: TOA: tijd tot een 25% afname van de gemiddelde baseline PASI-score is bereikt (belangrijk).</i></p> <p>De tijd tot een 25% afname van de gemiddelde baseline PASI wordt bereikt is korter met infliximab dan bij placebo</p>
------	--

Infliximab continue onderhoudsbehandeling vs. zo nodig onderhoudsbehandeling

Langetermijntherapie – effectiviteit

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen een PASI 75-respons met infliximab continue onderhoudsbehandeling vergeleken met zo nodig onderhoudsbehandeling: 78% vs. 57,6%.</p> <p><i>Menter 2007</i></p>
------	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen een PASI 90-respons met infliximab continue onderhoudsbehandeling vergeleken met zo nodig onderhoudsbehandeling: 56% vs. 13,9%</p>
------	---

	<i>Menter 2007</i>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') na langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Significant meer patiënten behalen een PGA 'clear / almost clear' met infliximab continue onderhoudsbehandeling vergeleken met zo nodig onderhoudsbehandeling: 79,4% vs. 56,9%.</p> <p><i>Menter 2007</i></p>

Langetermijntherapie – veiligheid

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat vanwege bijwerkingen is gestopt met infliximab vergeleken met placebo na de inductiefase: 3,3% vs. 1,8%.</p> <p><i>Menter 2007</i></p>
-------	---

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil met betrekking tot de proportie patiënten dat ten minste één bijwerking na langetermijntherapie heeft tussen infliximab continue onderhoudsbehandeling en zo nodig onderhoudsbehandeling.</p> <p><i>Menter 2007</i></p>
------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens langetermijntherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil met betrekking tot de proportie patiënten dat ten minste één ernstige bijwerking na langetermijntherapie heeft tussen infliximab continue onderhoudsbehandeling en zo nodig onderhoudsbehandeling.</p> <p><i>Menter 2007</i></p>
-------	--

Langetermijntherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde DLQI-score na langetermijntherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen verschil in afname in gemiddelde DLQI tussen infliximab continue onderhoudsbehandeling en zo nodig onderhoudsbehandeling na langetermijntherapie.</p> <p><i>Menter 2007</i></p>
------	--

Infliximab vs. methotrexaat: zie hoofdstuk 'Methotrexaat'. MTX vs. andere geïncludeerde behandelingen

Infliximab vs. etanercept: zie hoofdstuk 'Etanercept'

Overige overwegingen

Infliximab werd in 2005 voor psoriasis geregistreerd, maar was sinds 1999 al voor de ziekte van Crohn, sinds 2000 voor reumatoïde artritis, sinds 2003 voor spondylitis ankylosans en sinds 2004 voor artritis psoriatica geregistreerd. In 2006 werd infliximab ook voor colitis ulcerosa geregistreerd. Derhalve is er met dit middel zeer veel ervaring opgedaan.

Infliximab heeft een relatief snelle respons, maar is alleen verkrijgbaar via een infusie therapie, die eerst in oplaaddosering wordt gegeven op wk 0, 2 en 6 en vervolgens als onderhoudstherapie om gemiddeld 8 weken.

Hoewel een groot deel van de psoriasispatiënten een goede respons laat zien, kunnen door antistofvorming tegen infliximab infusiereacties ontstaan en kan de klinische respons afnemen.

Van infliximab zijn sinds eind 2015 biosimilars in Nederland verkrijgbaar.

Aanbevelingen

Behandeling met infliximab wordt aanbevolen als inductietherapie voor chronische plaque type psoriasis in een dosering van 5 mg / kg in week 0, 2 en 6.	↑↑*
---	-----

Infliximab wordt aanbevolen als onderhoudsbehandeling elke acht weken (met ten minste vier weken tussen twee giften).	↑↑*
---	-----

* Sterkte van de aanbeveling.

Referenties

- Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348(7):601-8.
- Barker J, Hoffmann M, Wozel G, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol* 2011;165(5):1109-17.
- Centocor, Inc. Data on file, Module 2.7.4 summary of clinical safety.
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9271):1842-7.
- Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3013-22.
- Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152(5):954-60.
- Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159(3):704-10
- Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):534-42.
- Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000;114(3):587-90.
- Keystone EC. Advances in targeted therapy: safety of biological agents. *Ann Rheum Dis* 2003;62 Suppl 2:ii34-6.
- Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358(9287):1042-5.

- Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):31.e1-15.
- Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120(2):211-6.
- Psoriasis BLA, 2006; Pages 207, 209, 219.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate- to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366(9494):1367-74.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154(6):1161-8.
- Remicade product information, 2011.
- Torii H, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study i. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci* 2010;59(1):40-9.
- Vries de A, Nijsten T, Opmeer B, et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:2.
- Yang HZ, Wang K, Jin HZ, et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J* 2012;125(11):1845-51.

Secukinumab (2017)

G.E. van der Kraaij en M. Wakkee

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van secukinumab bij volwassen patiënten met chronische plaque type psoriasis?

Inleiding

Secukinumab is een recombinant, volledig humaan, IgG1 κ-monoklonaal antilichaam dat selectief bindt aan de pro-inflammatoire cytokine interleukine-17A (IL-17A) en zo de binding voorkomt van IL-17A met diens receptor. Secukinumab is sinds januari 2015 in Europa geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die in aanmerking komen voor systemische therapie. [SmPC tekst] Zie ook het hoofdstuk 'Keuze van behandeling bij patiënten met psoriasis' en de SmPC tekst.

Secukinumab	
Registratie voor psoriasis	Januari 2015 (EMA)
Aanbevolen startdosering	Oplaaddosis: 300 mg 1x / week in week 0, 1, 2 en 3
Aanbevolen onderhoudsdosering	300 mg 1x / maand te beginnen in week 4
TOA: tijd tot 25% van de patiënten een PASI 75-respons bereikt	Ongeveer 3 tot 4 weken.*
Responspercentage na 12 weken	PASI 75 in 79,5% PASI 90 in 56,6%

* O.b.v. figuur in Langley et al 2014, er zijn geen exacte getallen bekend. [Langley 2014]

EMA: European Medicines Agency.

Instructies voor gebruik

Voorafgaand aan de behandeling

- Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten op te nemen in een register (indien beschikbaar, dergelijke registers bestaan momenteel nog niet. Daar wordt aan gewerkt).
- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit-van-levenvragenlijsten (zoals DLQI / Skindex-29 of -17)
- Anamnese en lichamelijk onderzoek moet zich richten op eerdere behandelingen, maligniteiten, actieve infectie dan wel recidiverende infecties in de voorgeschiedenis en de ziekte van Crohn naar inzicht behandelend arts
- Aanbevolen maatregelen zijn onder meer:
 - Controleer op maligniteiten, vooral huidkanker en premaligne laesies
 - Laboratoriumonderzoek (zie Tabel 44)
 - Uitsluiting van tuberculose
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- Zwangerschapstest en bespreek anticonceptie
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven zoals (DLQI / Skindex-29 of -17)
- Aandacht in de anamnese en het lichamelijk onderzoek voor infecties en maligniteiten
- Laboratoriumonderzoek (zie Tabel 44)
- Uitvragen risico op tuberculose en op indicatie testen
- Anticonceptie
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Na de behandeling

Aan vrouwen in de vruchtbare levensfase dient te worden geadviseerd om geschikte anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen gedurende twintig weken na het staken van de behandeling. Op basis van gebrek aan data wordt paternal use afgeraden.

Tabel 44. Aanbevolen laboratoriumcontroles secukinumab

Parameter	Tijd in maanden	
	Voorafgaand aan behandeling	Elke 3-6 maanden tijdens behandeling
Bloedbeeld	X	X
Leverenzymen (ALAT, γ GT)	X	X
Serum kreatinine	X	X
Urine status	X	
(urine) Zwangerschapstest	X	
CRP	X	
HBV / HCV	X	
Hiv	X	
TBC-screening	X	

Niet alle testen zijn nodig voor alle patiënten. Medische voorgeschiedenis, risico-expositie en patiëntkenmerken moeten hierin worden meegenomen. Aanvullende specifieke testen kunnen noodzakelijk zijn op basis van symptomen, tekenen, risico en expositie. Indien nodig geacht, kan ook eerder na start van de behandeling een controle-laboratoriumonderzoek plaatsvinden.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen
- Actieve infecties van klinische betekenis (zoals actieve tuberculose)
- Zwangerschap / lactatie
- Actieve hepatitis B- en C-infectie
- Levend verzwakte vaccins.

Relatieve contra-indicaties

- Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva
- Latente tuberculose-infectie
- Chronische hepatitis B- en C-infectie (overleg met hepatoloog of gestart kan worden)
- PUVA > 200 behandelingen (vooral indien reeds ciclosporine is gegeven nadien)
- Ziekte van Crohn (ivm gerapporteerde ernstige exacerbaties)
- Verminderde nier- of leverfunctie (secukinumab is hierbij niet onderzocht)
- Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen.

Bijwerkingen/veiligheid

Tabel 45. Overzicht van belangrijke bijwerkingen (gebaseerd op SMPC tekst)

Frequent	Bovensteluchtweginfecties (nasofaryngitis, rhinitis)
Vaak	Orale herpes, rinorroe, diarree

Zie voor volledige lijst bijwerkingen SmPC tekst Secukinumab

Infecties

Secukinumab kan het infectierisico vergroten en latente infecties (re)activeren. Wees voorzichtig bij een chronische infectie of bij een recidiverende infectie in de anamnese. De

meeste infecties in klinische studies waren milde tot matig ernstige bovensteluchtweginfecties.

Daarnaast is er een verhoogd risico op orale of genitale milde tot matig-ernstige candida-infecties. In de klinische studies waren deze candida-infecties self-limiting of restloos genezen na standaardbehandeling.

Ziekte van Crohn

De effectiviteit van secukinumab is onderzocht voor de ziekte van Crohn in een gerandomiseerde placebogecontroleerde proof-of-concept trial. [Hueber 2012] Hierin werd secukinumab 2x 10 mg / kg intraveneus op dag 1 en dag 22 toegediend. De studie werd voortijdig gestopt wegens ineffectiviteit. Bij 4 van de 39 behandelde patiënten was er sprake van exacerbatie van de ziekte van Crohn ten opzichte van 1 van de 20 met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten met zowel psoriasis als de ziekte van Crohn dient dit te worden meegewogen in de keuze voor de behandeling.

Langetermijnveiligheid

Langley et al. 2014 beschreven in twee studies (FIXTURE en ERASURE) de veiligheid na 52 weken. 5 van de 702 patiënten die behandeld werden met secukinumab (300 mg en 150 mg) kregen binnen 52 weken te maken met een myocardinfarct, instabiele angina pectoris of hartfalen tegenover 0 bij placebo. [Langley 2014]

Daarnaast ontwikkelde zich bij 5 patiënten in de secukinumab 150 mg groep een maligniteit binnen één jaar (2 schildklierkanker, basaalcelcarcinoom, longkanker, blaaskanker), tegenover 0 patiënten in zowel de secukinumab 300 mg groep als de placebogroep. [Langley 2014]

Er zijn geen studies over de veiligheid na 1 jaar.

Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

In klinische studies zijn geen casus van overdosering beschreven. In het geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te monitoren op tekenen van bijwerkingen en zo nodig direct symptomatisch te behandelen.

Als de patiënt een dosis is vergeten, moet de volgende dosis zo snel mogelijk worden genomen. Eventueel kan de patiënt overleggen met de voorschrijvende arts wanneer de daarop volgende dosis moet worden gepland. In principe is dit vier weken na de laatste injectie.

Interacties tussen geneesmiddelen

Tijdens therapie met secukinumab geen levend verzwakte vaccins toedienen.

Combinatie van secukinumab met andere immunosuppressiva (waaronder biologics) of fotherapie is niet onderzocht.

IL-17 heeft geen direct effect op de expressie van CYP450. Echter door het anti-inflammatoire effect van secukinumab kan het niveau van CYP450 wel beïnvloedt worden en zo mogelijk een effect hebben op geneesmiddelen die afhankelijk zijn van het CYP450-enzymstelsel en die een nauwe therapeutische dosis hebben. Bij starten met secukinumab zou in dit geval van de betreffende medicatie therapeutische spiegel gemonitord kunnen worden. [SmPC tekst]

Bijzondere aspecten van de behandeling

Chirurgie

De invloed van secukinumab bij een chirurgische ingreep is niet onderzocht.

Vrouwen in vruchtbare leeftijd en zwangerschap

Effectieve methoden van contraceptie worden aanbevolen tijdens en ten minste tot twintig weken na behandeling. Dierenstudies tonen geen schadelijk effect op de foetale, embryonale ontwikkeling of fertiliteit. [SmPC tekst] Uit voorzorg wordt het gebruik van secukinumab ontraden tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend of secukinumab overgaat in de moedermelk. Immunoglobulinen gaan over in de moedermelk. Het is niet bekend of secukinumab oraal wordt geresorbeerd door de zuigeling. Het gebruik van dit geneesmiddel of het geven van borstvoeding wordt daarom ontraden. Er zijn geen gegevens bekend over het effect van secukinumab op de spermatogenese in mensen. Dierenstudies geven geen indicatie voor nadelige effecten op de fertiliteit (informatie fabrikant). Op basis van gebrek aan data wordt paternal use afgeraden.

Immunogeniciteit

Paul et al. 2014 troffen bij de studiepopulatie geen anti-secukinumab antistoffen aan op baseline en in week 12. [Paul 2014] Dit geldt ook voor de studie van Papp et al. 2013 (16 weken). [Papp 2013] Er zijn geen studies bekend waarin antistoffen als primaire uitkomstmaat onderzocht werd.

Biosimilars

Niet beschikbaar.

Kwaliteit van bewijs

Er werd één meta-analyse geïnccludeerd waarin secukinumab werd vergeleken met placebo. [Xiong 2015] Daarnaast werden er twee studies gevonden die niet in deze meta-analyse verwerkt waren, waarin secukinumab werd vergeleken met etanercept [Langley 2014] en ustekinumab [Thaci 2015] en die voldoen aan de inclusiecriteria van de richtlijn. De belangrijkste uitkomsten zijn weergegeven in de summary of findings (SoF)-tabellen, zie bijlage 1A (secukinumab).

Kwaliteit van bewijs:

In de studies werd een adequaat aantal patiënten geïnccludeerd en er was geen verhoogd risico op bias. De blinding was in één studie [Paul 2014] onduidelijk, maar de kwaliteit van bewijs werd niet verlaagd omdat dit vergeleken de andere studies een kleine patiëntengroep betrof. De uitkomsten werden in alle studies gemeten in week 12, voor de richtlijn was vooraf echter week 16 vastgesteld als kortetermijnuitkomst. De kwaliteit van bewijs werd voor de uitkomstmaten van effectiviteit (PASI, PGA) niet verlaagd (indirectheid), omdat de studies onderling goed te vergelijken zijn, en het meten in week 12 ten opzichte van placebo waarschijnlijk eerder een onderschatting van het effect geeft.

Wel werd de kwaliteit van bewijs met een niveau verlaagd voor de uitkomstmaten gerelateerd aan veiligheid, omdat de patiënten na 12 weken minder studie medicatie hebben ontvangen dan na 16 weken het geval zou zijn.

De kwaliteit van bewijs werd niet verlaagd (imprecisie) ondanks het brede betrouwbaarheidsinterval bij de uitkomstmaten van effectiviteit (PASI, PGA) vanwege het zeer grote effect en een adequaat geïnccludeerd aantal patiënten.

Secukinumab 300 mg en 150 mg vs. placebo [Blauvelt 2015, Langley 2014, Paul 2015]

Significant meer patiënten bereikten een PASI 75-respons na 12 weken met respectievelijk secukinumab 300 mg of secukinumab 150 mg ten opzichte van placebo (Hoge kwaliteit van bewijs). Tevens bereikten significant meer patiënten een PASI 90-respons na 12 weken met respectievelijk secukinumab 300 mg of secukinumab 150 mg ten opzichte van placebo bij placebo (Hoge kwaliteit van bewijs). De PGA 'clear / almost clear' na 12 weken werd vaker bereikt door patiënten met secukinumab 300 mg en secukinumab 150 mg ten opzichte van placebo (Hoge kwaliteit van bewijs).

Ook bereikten significant meer patiënten een complete remissie (PASI 100) secukinumab 300 mg en secukinumab 150 mg ten opzichte van placebo (Hoge kwaliteit van bewijs).

Er zijn geen studies die de PASI 75, PASI 90 of PGA respons na 24 weken (lange termijn) rapporteerden. Op basis van de figuren lijkt de effectiviteit voor de patiënten die initieel reageren op secukinumab ook redelijk deze respons te behouden na 24 weken en tot 52 weken. [Langley 2014]

Het aantal patiënten dat vanwege bijwerkingen voor 12 weken uit de studie uitviel is niet significant verschillend voor secukinumab 300 mg, secukinumab 150 mg en placebo (lage kwaliteit van bewijs)

Het aantal patiënten met ten minste één bijwerking na 12 weken is hoger voor secukinumab 300 mg en secukinumab 150 mg ten opzichte van placebo (Matige kwaliteit van bewijs). Dit is vooral te wijten aan een hoger aantal infecties in de secukinumab groep. [Langley 2014] De meest voorkomende bijwerkingen waren nasofaryngitis, hoofdpijn, bovenste luchtweg infecties en jeuk. [Langley 2014, Paul 2015]

Het aantal patiënten met ten minste één ernstige bijwerking na 12 weken niet significant verschillend voor secukinumab 300 mg, secukinumab 150 mg en placebo (lage kwaliteit van bewijs).

Er zijn geen gegevens over het aantal bijwerkingen op lange termijn (24 weken) in de geïnccludeerde studies. De bijwerkingen na 1 jaar worden beschreven onder langetermijnveiligheid op pagina X.

Respectievelijk 57,5% van de secukinumab 300 mg groep en 60,5% van de secukinumab 150 mg groep bereikten na 12 weken een DLQI-score van ≤ 5 , ten opzichte van 8,2% is de placebogroep (RR 7,00 95%-betrouwbaarheidsinterval 5,28-9,29 en RR 7,38 95%-betrouwbaarheidsinterval 5,57-9,77) (hoge kwaliteit van bewijs). [Langley 2014]

Secukinumab 300 mg vs. Secukinumab 150 mg [Blauvelt 2015, Langley 2014, Paul 2015]

Significant meer patiënten bereikten na 12 weken een PASI 75-respons met secukinumab 300 mg ten opzichte van secukinumab 150 mg (Hoge kwaliteit van bewijs) Daarnaast bereikten significant meer patiënten na 12 weken een PASI 90-respons met secukinumab 300 mg ten opzichte van secukinumab 150 mg en een PGA 'clear / almost clear' (Hoge kwaliteit van bewijs). Een volledige remissie (PGA 0 / PASI 100) werd significant vaker bereikt met secukinumab 300 mg ten opzichte van secukinumab 150 mg (matige kwaliteit van bewijs).

Het aantal patiënten dat vanwege bijwerkingen voortijdig uit de studie uitviel is gelijk in beiden groepen (lage kwaliteit van bewijs).

Het aantal patiënten met ten minste één bijwerking na 12 weken is niet significant verschillend voor secukinumab 300 mg en secukinumab 150 mg (matige kwaliteit van bewijs).

Het aantal patiënten met ten minste één ernstige bijwerking na 12 weken is ook gelijk tussen de groepen (lage kwaliteit van bewijs).

Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat een n DLQI-score van ≤ 5 bereikt tussen secukinumab 300 mg en secukinumab 150 mg (hoge kwaliteit van bewijs).

Secukinumab 300 mg vs. etanercept 50 mg twee keer per week [Langley 2014]

Significant meer patiënten bereikten een PASI 75-respons na 12 weken met secukinumab 300 mg ten opzichte van etanercept 50 mg 2x per), een PASI 90-respons, of een PGA 'clear / almost clear' (Matige kwaliteit van bewijs). Daarnaast bereikten ongeveer vijf keer meer patiënten een volledige remissie op 12 weken met secukinumab 300 mg dan met etanercept (lage kwaliteit van bewijs).

Er zijn geen studies die de PASI 75, PASI 90 of PGA respons op lange termijn (24 weken) rapporteerden.

Het aantal patiënten dat voor 12 weken stopt met de studie vanwege bijwerkingen is laag voor beide groepen en niet significant verschillend (zeer lage kwaliteit van bewijs). Ook het aantal patiënten met ten minste één bijwerking, of één ernstige bijwerking is niet significant verschillend (respectievelijk lage en zeer lage kwaliteit van bewijs).

Significant meer patiënten bereikten na 12 weken een DLQI-score van ≤ 5 met secukinumab ten opzichte van etanercept (matige kwaliteit van bewijs).

Secukinumab 300 mg vs.ustekinumab (dosering volgens label 45 of 90 mg) [Thaci 2015]

Significant meer patiënten bereikten na 16 weken een PASI 75-respons met secukinumab ten opzichte van ustekinumab (matige kwaliteit van bewijs). Dit geldt ook voor een PASI 90-respons, PGA clear / almost en een volledige remissie (PGA 0 / PASI 100) (matige kwaliteit van bewijs).

Er werden geen studies gevonden waarin langeretermijngegevens (24 weken) werden gerapporteerd.

Het aantal patiënten dat uitviel uit de studie vanwege bijwerkingen werd niet per studie arm gerapporteerd. Het aantal patiënten met ten minste één bijwerking was niet significant verschillend voor de secukinumab en ustekinumab groep (matige kwaliteit van bewijs). Het aantal ernstige bijwerkingen was niet significant verschillend voor secukinumab en ustekinumab (matige kwaliteit van bewijs).

Significant meer patiënten bereikten een DLQI-score van 0 of 1 na behandeling met secukinumab ten opzichte van ustekinumab (matige kwaliteit van bewijs).

Conclusies

Secukinumab versus placebo

Inductietherapie – Effectiviteit

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons in vergelijking tot baseline tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Secukinumab 300 mg en secukinumab 150 mg geven een significant hogere PASI 75-respons vergeleken met placebo tijdens inductietherapie (respectievelijk 78,2% en 68,2% versus 4,2%).</p> <p><i>Blauvelt 2015, Langley 2014, Paul 2015</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons in vergelijking tot baseline tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Secukinumab 300 mg en secukinumab 150 mg geven een significant hogere PASI 90-respons vergeleken met placebo tijdens inductietherapie (respectievelijk 50,4% en 36,6% versus 1,2%).</p> <p><i>Blauvelt 2015, Langley 2014, Paul 2015</i></p>
Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: volledige remissie (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') in vergelijking tot baseline tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p>

	<p>Secukinumab 300 mg en 150 mg leiden significant vaker tot volledige remissie vergeleken met placebo tijdens inductietherapie (respectievelijk 15,8% en 7,8% versus 0,3%).</p> <p><i>Blauvelt 2015, Langlely 2014, Paul 2015</i></p>
--	--

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PGA 0 / 1 (bijv. 'clear / almost clear') in vergelijking tot baseline tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Secukinumab 300 mg en 150 mg leiden significant vaker tot een PGA van 'clear / almost clear' vergeleken met placebo tijdens inductietherapie (respectievelijk 61,1% en 48,3% versus 2,2%).</p> <p><i>Blauvelt 2015, Langlely 2014, Paul 2015</i></p>
------	---

Inductietherapie - Veiligheid

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat uitvalt vanwege bijwerkingen tussen secukinumab 300 mg, 150 mg en placebo tijdens inductietherapie (respectievelijk 1,2% en 1,2% versus 1,3%).</p> <p><i>Blauvelt 2015, Langlely 2014, Paul 2015</i></p>
------	--

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Secukinumab 300 mg en 150 mg geven een significant hoger aantal patiënten met ten minste één bijwerking vergeleken met placebo (respectievelijk 56,3% en 59,8% versus 49,0%).</p> <p><i>Blauvelt 2015, Langlely 2014, Paul 2015</i></p>
-------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tussen secukinumab 300 mg en 150 mg vergeleken met placebo (respectievelijk 2,0% en 2,0% versus 1,7%).</p> <p><i>Blauvelt 2015, Langlely 2014, Paul 2015</i></p>
------	--

Inductietherapie - Patiëntgerapporteerde uitkomsten

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: DLQI-score 0 of 1 na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Secukinumab 300 mg en 150 mg leiden significant vaker tot een DLQI-score ≤ 5 vergeleken met placebo tijdens inductietherapie (respectievelijk 57,5% en 60,5% versus 8,2%).</p> <p><i>Langlely 2014</i></p>
------	--

Secukinumab 300 mg versus secukinumab 150 mg
Inductietherapie – effectiviteit

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75, PASI 90, PGA 'clear / almost clear' respons in vergelijking tot baseline tijdens inductietherapie</i></p> <p>De effectiviteit van secukinumab 300 mg is significant hoger dan secukinumab 150 mg gelet op de PASI 75 (79,5% versus 69,3%) en PASI 90 (56,5% versus 22,0%) en PGA 'clear / almost clear' (65,1% versus 22,0%) scores na 16 weken.</p> <p><i>Blauvelt 2015, Langley 2014, Paul 2015</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: volledige remissie (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') in vergelijking tot baseline tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Secukinumab 300 mg is significant effectiever dan 150 mg in het bereiken van een volledige remissie (27,5% versus 13,5%).</p> <p><i>Blauvelt 2015, Langley 2014, Paul 2015</i></p>

Inductietherapie– veiligheid

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat uitvalt vanwege bijwerkingen tussen secukinumab 300 mg en 150 mg tijdens inductietherapie (1,2% versus 1,2%).</p> <p><i>Blauvelt 2015, Langley 2014, Paul 2015</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen secukinumab 300 mg en 150 mg (56,2% versus 59,5%)</p> <p><i>Blauvelt 2015, Langley 2014, Paul 2015</i></p>
Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tussen secukinumab 300 mg en 150 mg (2,0% versus 2,0%)</p> <p><i>Blauvelt 2015, Langley 2014, Paul 2015</i></p>

Inductietherapie - Patiëntgerapporteerde uitkomsten

Hoog	<p><i>Uitkomstmaat: DLQI-score \leq 5 tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p>
------	--

	<p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat na inductiefase een DLQI-score ≤ 5 bereikt tussen secukinumab 300 mg en 150 mg (57,5% versus 60,5%)</p> <p><i>Langley 2014</i></p>
--	---

Secukinumab versus etanercept

Inductietherapie - effectiviteit

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75, PASI 90, PGA 'clear / almost clear' respons na inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Secukinumab 300 mg is effectiever dan etanercept 2 x 50 mg per week gelet op de PASI 75-respons (77,1% versus 44,0%), PASI 90-respons (54,2% versus 20,7%), PGA 'clear / almost clear' (62,5% versus 27,2%) score tijdens inductietherapie</p> <p><i>Langley 2014</i></p>
-------	--

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: volledige remissie (bijv. PGA 0, PASI 100, 'clear') na inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Significant meer patiënten bereiken volledige remissie met secukinumab 300 mg vergeleken met etanercept 2 x 50 mg per week (24,1% versus 4,3%).</p> <p><i>Langley 2014</i></p>
------	--

Inductietherapie – veiligheid

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten dat uitvalt vanwege bijwerkingen tussen secukinumab 300 mg en etanercept 50 mg 2x per week tijdens inductietherapie (1,2% versus 1,9%).</p> <p><i>Langley 2014</i></p>
-----------	---

Laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen secukinumab 300 mg en etanercept 50 mg 2x per week. (55,5% versus. 57,6%).</p> <p><i>Langley 2014</i></p>
------	---

Zeer laag	<p><i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i></p> <p>Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tussen secukinumab 300 mg en etanercept 50 mg 2x per week (1,2% versus 0,9%).</p>
-----------	--

	<i>Langley 2014</i>
--	---------------------

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Matig	<i>Uitkomstmaat: DLQI-score \leq 5 na inductietherapie (belangrijk)</i>
	Significant meer patiënten bereiken een DLQI-score \leq 5 met secukinumab 300 mg vergeleken met etanercept 2 x 50 mg per week (56,7% versus 34,4%).
	<i>Langley 2014</i>

Secukinumab versus ustekinumab

Inductietherapie – effectiviteit

Matig	<i>Uitkomstmaat: PASI 75, PASI 90, PGA 'clear / almost clear' volledige remissie (PGA 0 / PASI 100) respons in vergelijking tot baseline tijdens inductietherapie (cruciaal)</i>
	Secukinumab 300 mg is effectiever dan ustekinumab (dosering volgens label) gelet op de PASI 75-respons (93,1% versus 82,7%), PASI 90-respons (79,0% versus 57,6%), PGA 'clear / almost clear' (82,9% versus 67,5) score of volledige remissie (55,4% vs. 28,4%) tijdens inductietherapie.
	<i>Thaci 2015</i>

Inductietherapie– veiligheid

Matig	<i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één bijwerking tijdens inductietherapie (belangrijk)</i>
	Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één bijwerking tussen secukinumab 300 mg en ustekinumab volgens label (64,2% versus. 58,3%).
	<i>Thaci 2015</i>

Laag	<i>Uitkomstmaat: proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tijdens inductietherapie (cruciaal)</i>
	Er is geen significant verschil in het aantal patiënten met ten minste één ernstige bijwerking tussen secukinumab 300 mg en ustekinumab volgens label (3,0% versus 3,0%).
	<i>Thaci 2015</i>

Inductietherapie – patiëntgerapporteerde uitkomsten

Matig	<i>Uitkomstmaat: DLQI-score 0 of 1 na inductietherapie (belangrijk)</i>
	Significant meer patiënten bereiken een DLQI-score van 0 of 1 met secukinumab 300 mg vergeleken met ustekinumab (dosering volgens label) (71,8% versus 57,5%).
	<i>Thaci 2015</i>

Overige overwegingen

Secukinumab is effectief voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis in een dosering van 300 mg per vier weken na een oplaadschema van 300 mg per week van week 0 t / m week 4. Het effect van de behandeling is snel zichtbaar en lijkt bij de patiënten die reageren ten minste een jaar aan te houden. Langeretermijndata zijn nog niet beschikbaar.

De incidentie van bijwerkingen is hoger dan bij placebo en betreft vooral orale en genitale candida infecties. Daarnaast worden bij secukinumab ook vaker bovensteluchtweginfecties, nasofaryngitis en hoofdpijn beschreven. Vergeleken met etanercept (50 mg 2x / wk) lijkt secukinumab (300 mg) effectiever na 12 weken. Vergeleken met ustekinumab (dosering volgens label) lijkt secukinumab (300 mg) effectiever na 16 weken.

Tijdens behandeling is vaccinatie met levend verzwakte vaccins niet mogelijk. Zorgvuldige afweging dient gemaakt te worden ten aanzien van patiënten die verre reizen willen maken.

Bij bereiken van de onderhoudsdosering heeft secukinumab een relatief lage toedieningsfrequentie van 1 x per maand.

Aanbevelingen

Behandeling met secukinumab wordt aanbevolen als inductietherapie voor chronische plaque type psoriasis.	↑↑*
Behandeling met secukinumab 300 mg wordt aanbevolen boven secukinumab 150 mg als inductietherapie voor chronische plaque type psoriasis.	↑↑*
Secukinumab kan overwogen worden als onderhoudsbehandeling bij patiënten met chronische plaque type psoriasis.	↑*
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn.	

*Sterkte van de aanbeveling.

Referenties

- Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: Efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). Br J Dermatol 2015;172(2):484-93.
- Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. Gut 2012;61(12):1693-700.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis - Results of two phase 3 trials. New Engl J Med 2014;371(4):326-38.
- Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. Br J Dermatol 2013;168(2):412-21.
- Paul C, Lacour J.-P, Tedremets L, et al. and the JUNCTURE study group (2015), Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector / pen in psoriasis: a randomized,

controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1082-90.
doi:10.1111/jdv.12751.

- Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van Cosentyx. 19-12-2015 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf
- Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(3):400-9.
- Xiong H-Z, Gu J-Y, He Z-G, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(3):3156-72.

Ustekinumab (2017)

W.R. Veldkamp, E.M.G.J. de Jong, W.J.A. de Kort, H.B. Thio.

Gebaseerd op Paul/Talme/De Jong, EDF guideline psoriasis 2015

Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit en veiligheid van ustekinumab bij volwassen patiënten met chronische plaque psoriasis?

Inleiding

Ustekinumab is een biologic die bestaat uit een volledig humaan IgG 1κ monoclonaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12 / 23, geproduceerd in een myeloom muiscellijn door middel van recombinante-DNA-technologie.

IL-12 en IL-23 zijn cytokines die worden uitgescheiden door geactiveerde antigeenpresenterende cellen zoals macrofagen en dendritische cellen. IL-12 stimuleert natural killer (NK)-cellen en leidt tot differentiatie van CD4+-T-cellen naar het T-helper 1- (Th1) fenotype. IL-23 induceert de T-helper 17 (Th17) pathway. Abnormale regulatie van IL-12 en IL-23 is geassocieerd met immuungemedieerde ziekten als psoriasis en artritis psoriatica.

Door te binden aan een subunit van IL-12 en IL-23 heeft ustekinumab effect op zowel psoriasis als artritis psoriatica door de interruptie van de Th1- en Th17-cytokine pathways. [EMA SmPC Stelara 45 en 90 mg]

Indicatiestelling conform SmPC

Ustekinumab is geïndiceerd als behandeling bij matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die onvoldoende respons hadden op, of bij wie er sprake was van een contra-indicatie voor, of die intolerant waren voor andere systemische medicatie, waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA (psoraleen en UVA). Zie hoofdstuk 'Psoriasis bij kinderen' voor verder advies bij kinderen.

Tevens is het middel, alleen of in combinatie met methotrexaat, geïndiceerd voor de behandeling van actieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons voor een eerder niet biologische 'disease-modifying anti-rheumatic drug' (DMARD) ontoereikend was.

Tot slot is ustekinumab geïndiceerd als behandeling bij matige tot ernstige plaque psoriasis bij adolescente patiënten (vanaf 12 jaar), die onvoldoende reactie hadden op of intolerant waren voor andere systemische therapieën of fotherapieën. [EMA SmPC Stelara 45 en 90 mg]

Ustekinumab	
Registratie voor psoriasis	16 januari 2009 (EMA)
Aanbevolen startdosering	week 0 en week 4 45 mg subcutaan bij gewicht ≤ 100 kg 90 mg subcutaan bij gewicht > 100 kg
Aanbevolen onderhoudsdosering	45 mg subcutaan om de 12 weken bij gewicht ≤ 100 kg 90 mg subcutaan om de 12 weken bij gewicht > 100 kg
TOA: tijd tot 25% van de patiënten een PASI 75-respons bereikt	na 5 weken (GRADE-tabel)

Responspercentage	PASI 75 in 70,2% PASI 90 in 45,7%
-------------------	--------------------------------------

Instructies voor gebruik

Voorafgaand aan de behandeling

- Artsen worden aangemoedigd om hun patiënten op te nemen in een register (indien beschikbaar).
- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (zoals DLQI / Skindex-29 of -17)
- Anamnese en lichamelijk onderzoek moet zich richten op eerdere behandelingen, maligniteiten, infecties naar inzicht behandelend arts
- Aanbevolen maatregelen zijn onder meer:
 - Controleer op maligniteiten, o.a. huidkanker en premaligne laesies
 - Laboratoriumparameters (zie Tabel 46)
 - Uitsluiting van tuberculose
 - Controleer op tekenen van actieve infectie.
- Zwangerschapstest en bespreek anticonceptie
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Tijdens de behandeling

- Objectieve beoordeling van de ziekte (zoals PASI / BSA / PGA; artritis)
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven zoals (DLQI / Skindex-29 of -17)
- Aandacht in de anamnese en het lichamelijk onderzoek voor infecties en maligniteiten
- Laboratoriumonderzoek (zie Tabel 46)
- Anticonceptie.
- Uitvragen risico op tuberculose en op indicatie testen.
- Influenzavaccinatie wordt geadviseerd.

Na de behandeling

Aan vrouwen in de vruchtbare levensfase dient te worden geadviseerd om geschikte anticonceptie te gebruiken om zwangerschap te voorkomen gedurende vijftien weken na het staken van de behandeling. Op basis van gebrek aan data wordt paternal use afgeraden.

Tabel 46. Aanbevolen laboratoriumcontroles ustekinumab

Parameter	Tijd in maanden	
	Voorafgaand aan behandeling	Elke 3-6 maanden tijdens behandeling
Bloedbeeld	X	X
Lever enzymen (ALAT, γ GT)	X	X
Serum creatinine	X	X
Urinestatus	X	
(urine) Zwangerschapstest	X	
CRP	X	
HBV / HCV	X	
Hiv	X	
TBC-screening	X	

Niet alle testen zijn nodig voor alle patiënten. Medische voorgeschiedenis, risico-expositie en patiëntkenmerken moeten hierin worden meegenomen. Aanvullende specifieke testen kunnen noodzakelijk zijn op basis van symptomen, tekenen, risico en expositie.

Indien het nodig wordt geacht, kan ook eerder na start dan na drie maanden lab-controle worden verricht.

Contra-indicaties

Absolute contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen (L-histidine, L-histidine monohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, sucrose, latex in dopje van gevulde spuit)
- Actieve infecties van klinische betekenis (zoals actieve tuberculose)
- Zwangerschap / lactatie
- Actieve hepatitis B- en C-infectie
- Levend verzwakte vaccins.

Relatieve contra-indicaties

- Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva
- Latente tuberculose-infectie
- Chronische hepatitis B- en C-infectie (overleg met hepatoloog of gestart kan worden)
- PUVA > 200 behandelingen (vooral indien reeds ciclosporine is gegeven nadien)
- Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen.

Bijwerkingen/veiligheid

Tabel 47. Overzicht belangrijke bijwerkingen (gebaseerd op SmPC tekst)

Vaak	Bovensteluchtweginfectie, nasofaryngitis, duizeligheid, hoofdpijn, orofaryngeale pijn, diarree, nausea, braken, pruritus, rugpijn, spierpijn, artralgie, vermoeidheid, erytheem op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats
Soms	Cellulitis, gebitsinfecties, herpes zoster, virale bovensteluchtweginfectie, vulvovaginale schimmelinfectie, overgevoelighedsreacties (waaronder rash, urticaria) facialisverlamming, neusverstopping, pustulaire psoriasis, huidexfoliatie, acne, reacties op de injectieplaats (waaronder hemorragie, hematoom, induratie, zwelling en pruritus), asthenie

Zie voor volledige lijst bijwerkingen SmPC tekst Stelara 45 en 90 mg, 2016

Langetermijnveiligheid

Er zijn geen tekenen van cumulatieve toxiciteit bij langdurig gebruik van ustekinumab gedurende een follow-upduur van vijf jaar. [Kimball 2013, Langley 2013, Papp 2013] Er was geen positieve correlatie tussen de incidentie van (ernstige) bijwerkingen, MACE (major adverse cardiovascular events), non-melanoma huidkanker, staken door bijwerkingen en het optreden van maligniteiten in de studiepopulatie en de respectievelijke studie jaren. Tijdens de vijfjaarsfollow-up was er tevens geen verschil tussen de incidenties van de diverse bijwerkingen per studie jaar tussen 45 mg en 90 mg ustekinumab. [Kimball 2013, Papp 2013]

Overdosering/maatregelen in geval van overdosering

Enkele doses tot 6 mg / kg zijn tijdens klinische studies toegediend ogenschijnlijk zonder toxiciteit.

Behandeling van bijwerkingen

Niet van toepassing.

Interacties tussen geneesmiddelen

Omdat IL-12 en IL-23 de CYP 450-enzymen in vitro niet veranderen, worden er geen relevante interacties tussen ustekinumab en andere medicamenten verwacht.

In psoriasisstudies zijn de veiligheid en effectiviteit van ustekinumab in combinatie met immunosuppressiva, waaronder andere biologics, of fotherapie, niet geëvalueerd. In arthritis-psoriaticastudies is gebleken dat methotrexaat geen invloed heeft op de veiligheid of effectiviteit van ustekinumab.

Voorafgaand aan een levend verzwakt vaccin dient ustekinumab ten minste vijftien weken gestaakt te zijn. Behandeling middels ustekinumab kan twee weken na een vaccinatie hervat worden. [EMA SmPC Stelara 45 en 90 mg].

Bijzondere aspecten van de behandeling

Infectierisico

Ustekinumab volgens label zorgt mogelijk voor een potentieel verhoogde risico op infecties en op reactivatie van latente infecties. In klinische studies zijn onder andere ernstige bacteriële, fungoïde en virale infecties gezien bij patiënten die behandeld werden met ustekinumab. Voorzichtigheid is daarom geboden bij patiënten met chronische infecties of recidiverende infecties, waaronder tuberculose.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd zich bij een arts te melden als er symptomen of tekenen zijn van een infectie. Indien de patiënt een ernstige infectie heeft, wordt geadviseerd de gezondheid van de desbetreffende patiënt te monitoren en het geven van ustekinumab uit te stellen tot nadat de infectie opgelost is. [EMA SmPC Stelara 45 en 90 mg]

Immunogeniciteit

In klinische studies ontwikkelt minder dan 8% van de met ustekinumab behandelde patiënten antilichamen tegen ustekinumab, waarvan er in de meeste gevallen sprake was van neutraliserende antilichamen. De effectiviteit van ustekinumab leek lager bij de patiënten die antilichamen tegen ustekinumab hadden ontwikkeld, echter, antilichaampositiviteit is geen graadmeter voor de (sterkte van) een klinische respons. [EMA SmPC Stelara 45 en 90 mg]

Voor meer informatie, zie hoofdstuk 'Serumspiegel- en antistofbepaling'.

Middelspecifieke aspecten

Chirurgische ingrepen: er zijn geen aanbevelingen gedaan in de SmPC omtrent chirurgische ingrepen bij patiënten die ustekinumab gebruiken. In het geval van een uitgebreide chirurgische ingreep met een hoog risico op infectieuze complicaties lijkt het verstandig de behandeling middels ustekinumab vijftien weken voorafgaand aan de ingreep te onderbreken.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en zwangerschap: effectieve anticonceptie wordt aanbevolen vanaf het moment van starten met ustekinumab tot vijftien weken na staken. Dierstudies geven geen schadelijk effect op de foetale / embryonale ontwikkeling weer. Als voorzorgsmaatregel wordt aanbevolen het gebruik van ustekinumab gedurende een zwangerschap te vermijden, behalve als voordeel van het gebruik van ustekinumab groter is dan het potentiële risico. Op basis van gebrek aan data wordt paternal use afgeraden.

Biosimilars

Geen beschikbare data. Zie voor meer informatie hoofdstuk 'Biosimilars'.

Kwaliteit van bewijs

Negen studies die ustekinumab evalueren zijn meegenomen in de bewijslast [EMA SmPC Stelara 45 en 90 mg, Griffiths 2010, Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011 Zhu 2013] Alle geëvalueerde studies betreffen gerandomiseerde, gecontroleerde studies waarin data van totaal circa 3000 deelnemers werd meegenomen. De kwaliteit van bewijs van de data varieert van hoog tot laag, waarbij de voornaamste redenen voor het downgraden van de kwaliteit van bewijs waren 'indirectness' (o.a. door het moment waarop data verzameld werden afwijkt van het moment dat door de werkgroep aan de uitkomstmaat gekoppeld was), risico op selectie en 'performance' bias, imprecisie (o.a. door breed betrouwbaarheidsinterval door laag aantal waarnemingen) en inconsistentie (o.a. door heterogeniteit van de data door waarneming gepoold op twee momenten).

Een samenvatting van de bevindingen kan gevonden worden in bijlage 1A (ustekinumab).

Ustekinumab versus placebo [EMA SmPC Stelara 45 mg en 90 mg, Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013]

Ustekinumab is superieur in vergelijking met placebo in de inductiefase gebaseerd op de PASI 75, IGA 'clear', IGA 'clear / almost clear', absolute DLQI-reductie (matige kwaliteit van alle uitkomstmaten), PASI 90 (hoge kwaliteit van bewijs), en het percentage PASI-reductie (matige tot hoge kwaliteit). Tevens is het superieur tijdens onderhoudsfase, gebaseerd op de PASI 75, PASI 90 en PGA 'clear / almost clear' (lage kwaliteit van alle uitkomstmaten). Data van patiënten met ten minste één bijwerking en patiënten met ten minste één ernstige bijwerking in de inductieperiode laten geen verschil zien tussen ustekinumab en placebo. Echter, ustekinumab is geassocieerd met een lager risico op uitval door een bijwerking in de inductieperiode (matige kwaliteit).

Ustekinumab in verschillende doses - ustekinumab 45 mg versus ustekinumab 90 mg [Griffiths 2010, Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008]

De vergelijking ustekinumab 45 mg versus 90 mg toont geen klinisch relevant verschil in IGA 'clear' (lage kwaliteit van bewijs) en absolute DLQI-reductie (hoge kwaliteit van bewijs) in de inductietijd van de therapie. Ook werden klinisch niet relevante verschillen tussen de beide doses, met superioriteit van 90 mg ustekinumab in de inductieperiode gezien in de PASI 90 (matige kwaliteit van bewijs), PASI 75, percentage PASI-reductie, PGA 'clear / almost clear' (hoge kwaliteit van bewijs van alle uitkomstmaten) alsmede in de langetermijnbehandeling middels de PASI 75, PASI 90, PASI percentage reductie, PGA 'clear / almost clear', absolute reductie in DLQI (hoge kwaliteit voor alle uitkomstmaten), en IGA 'clear' (matige kwaliteit van bewijs).

Er zijn geen verschillen tussen beide doseringen in uitval door een bijwerking (matige kwaliteit van bewijs), patiënten met ten minste één bijwerking (hoge kwaliteit van bewijs), en patiënten met ten minste één ernstige bijwerking (matige kwaliteit van bewijs) in de inductiefase. Tevens zijn er geen verschillen tussen beide doseringen in uitval door een bijwerking (lage kwaliteit van bewijs), patiënten met ten minste één bijwerking (matige kwaliteit van bewijs), en patiënten met ten minste één ernstige bijwerking (lage kwaliteit van bewijs) in de onderhoudsfase. De gemiddelde tijd tot een terugval was korter voor ustekinumab 45 mg (14,4 weken) in vergelijking tot 90 mg (18,1 weken) (lage kwaliteit van bewijs). De tijd tot het intreden van het effect van het middel is gelijk in beide doseringen (zeer lage kwaliteit van bewijs).

- analyses gestratificeerd naar lichaamsgewicht – [Griffiths 2010, Leonardi 2008, Papp 2008, Jansen-Cilag 2014 (2x)]

Psoriasispatiënten met een lichaamsgewicht >100 kg hadden statistisch gezien meer baat bij 90 mg ustekinumab dan bij 45 mg ustekinumab op basis van de PASI 75 in de inductiefase (matige kwaliteit van bewijs) en in de onderhoudsfase (hoge kwaliteit van bewijs). Echter, de toegevoegde ziekteverbetering van ustekinumab 90 mg is klein. In patiënten met een lichaamsgewicht van ≤100 kg werd er geen verschil gezien tussen beide doseringen in de PASI 75 zowel in de inductiefase (matige kwaliteit van bewijs) als in de onderhoudsfase (hoge kwaliteit van bewijs).

Ustekinumab versus andere behandelingen

- ustekinumab versus etanercept -

Zie hoofdstuk 'Etanercept'.

- ustekinumab versus secukinumab (45 of 90 mg) -

Zie hoofdstuk 'Secukinumab'.

Conclusies

Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons inductie (cruciaal)</i></p> <p>Ustekinumab geeft een significant hogere <i>PASI 75-respons</i> in de inductiefase vergeleken met placebo (71% vs. 5%).</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>
Matig	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons inductie bij patiënten >100 kg (cruciaal)</i></p> <p>Ustekinumab 90 mg geeft een significant hogere <i>PASI 75-respons</i> in de inductiefase vergeleken met ustekinumab 45 mg bij patiënten >100 kg (68% vs. 38%).</p> <p><i>Griffiths 2010, Leonardi 2008, Papp 2008</i></p>
hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 90-respons inductie (belangrijk)</i></p> <p>Ustekinumab geeft een significant hogere <i>PASI 90-respons</i> in de inductiefase vergeleken met placebo (38,6% vs. 2%).</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>
hoog	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde PASI-score inductie (belangrijk)</i></p> <p>Ustekinumab 45 mg geeft een significant hogere <i>afname in gemiddelde PASI-score</i> in de inductiefase vergeleken met placebo.</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>
matig	<p><i>Uitkomstmaat: afname in gemiddelde PASI-score inductie (belangrijk)</i></p> <p>Ustekinumab 90 mg geeft een significant hogere <i>afname in gemiddelde PASI-score</i> in de inductiefase vergeleken met placebo (16% vs. 0%).</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008</i></p>
matig	<p><i>Uitkomstmaat: clearance (PASI 100) inductie (belangrijk)</i></p> <p>Ustekinumab geeft een significant hogere <i>clearance</i> in de inductiefase vergeleken met placebo (4,1% vs. 0,1%).</p> <p><i>Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>
matig	<p><i>Uitkomstmaat: IGA 'clear / almost clear' respons inductie (cruciaal)</i></p> <p>Ustekinumab geeft een significant hogere <i>PASI 90-respons</i> in de inductiefase vergeleken met placebo (69% vs. 7%).</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>

laag	<p>Uitkomstmaat: <i>PASI 75-respons onderhoudsfase</i> (cruciaal)</p> <p>Ustekinumab geeft een significant hogere <i>PASI 75-respons</i> in de onderhoudsfase vergeleken met placebo (76% vs. 7%).</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>
laag	<p>Uitkomstmaat: <i>PASI 90-respons onderhoudsfase</i> (belangrijk)</p> <p>Ustekinumab geeft een significant hogere <i>PASI 90-respons</i> in de onderhoudsfase vergeleken met placebo (52% vs. 2%).</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>
	<p>Uitkomstmaat: <i>afname in gemiddelde PASI-score onderhoud</i> (belangrijk)</p> <p>-</p>
	<p>Uitkomstmaat: <i>clearance (PASI 100 / PGA 0) score onderhoud</i> (belangrijk)</p> <p>-</p>
laag	<p>Uitkomstmaat: <i>IGA 'clear / almost clear' respons onderhoudsfase</i> (cruciaal)</p> <p>Ustekinumab geeft een significant hogere <i>IGA clear / almost clear respons</i> in de onderhoudsfase vergeleken met placebo (68% vs. 7%).</p> <p><i>Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>
matig	<p>Uitkomstmaat: <i>proportie patiënten voortijdig gestopt met de studie vanwege bijwerkingen</i> (cruciaal)</p> <p>Ustekinumab geeft een significant lagere proportie patiënten die voortijdig zijn gestopt met de studie vanwege bijwerkingen vergeleken met placebo (1% vs. 2%).</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>
hoog	<p>Uitkomstmaat: <i>proportie patiënten met ten minste één bijwerking</i> (belangrijk)</p> <p>Ustekinumab geeft een niet-significant hogere proportie patiënten met ten minste één bijwerking vergeleken met placebo (52% vs. 49%).</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>
matig	<p>Uitkomstmaat: <i>proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking inductie</i> (cruciaal)</p> <p>Ustekinumab geeft een niet-significant hogere proportie patiënten met ten minste één ernstige bijwerking vergeleken met placebo (1% vs. 2%).</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>

	<p><i>Uitkomstmaat: DLQI-score ≤ 5 inductie (belangrijk)</i></p> <p>-</p>
matig	<p><i>Uitkomstmaat: daling in gemiddelde DLQI-score (belangrijk)</i></p> <p>Ustekinumab 45 mg geeft een significant daling in gemiddelde DLQI-score vergeleken met placebo.</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>
matig	<p><i>Uitkomstmaat: daling in gemiddelde DLQI-score (belangrijk)</i></p> <p>Ustekinumab 90 mg geeft een significant daling in gemiddelde DLQI-score vergeleken met placebo.</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013</i></p>
hoog	<p><i>Uitkomstmaat: PASI 75-respons inductie en PGA 'clear / almost clear' respons (cruciaal)</i></p> <p>Ustekinumab 45 mg geeft geen significant lagere PASI 75-respons en PGA 'clear / almost clear' respons in de inductiefase vergeleken met ustekinumab 90 mg (respectievelijk 66% vs. 72% en 65% vs. 70%).</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008</i></p>
laag	<p><i>Uitkomstmaat: time till onset of action (25% PASI 75) (belangrijk)</i></p> <p>Ustekinumab 45 mg en 90 mg geven beide na circa vijf weken een PASI 75 bij 25% van de patiënten.</p> <p><i>Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008</i></p>
	<p><i>Uitkomstmaat: time till onset of action (25% afname van de gemiddelde baseline PASI) (belangrijk)</i></p> <p>-</p>
	<p><i>Uitkomstmaat: tijd tot terugval (na staken van de behandeling) (belangrijk)</i></p> <p>-</p>
	<p><i>Uitkomstmaat: percentage patiënten met terugval op enig tijdstip in de behandeling (belangrijk)</i></p> <p>-</p>

Overige overwegingen

Doseringsschema

Het standaard opstartschema van ustekinumab dat wordt geadviseerd bestaat uit een injectie bij aanvang, en een injectie in week 4, waarna de injecties om de twaalf weken zullen volgen. [EMA SmPC Stelara 45 mg en 90 mg]

Echter, er moet ruimte blijven voor aanpassing van de doseringen en frequentie van toedieningen op basis van patiëntspecifieke factoren. [Mrowietz 2013]

Patiëntenperspectief

Patiëntenperspectief: De patiënt met prikangst is gebaat bij een lang interval; tevens zal het de patiënt weinig tijd (dus werkverzuim) kosten. Het lange interval tussen de injecties is een voordeel, maar een nadeel als vaccinaties noodzakelijk zijn op korte termijn.

Medicatiespecifieke factoren

Er lijkt nog steeds controversie te bestaan rondom de al dan niet verhoogde kans op MACE bij ustekinumabgebruik in de eerste twaalf weken. [Armstrong 2013, Bigby 2012, Horreau 2013, Ryan 2011] Langetermijndata laten wisselende incidentie van MACE zien maar geen toename van de incidentie bij langer gebruik van biologics waaronder ustekinumab. Vooralsnog raden we aan om daar bij psoriasispatiënten met (uitgebreide) cardiovasculaire risicofactoren bij aanvang en tijdens behandeling met ustekinumab extra aandacht voor te hebben. [Papp 2013, Reich 2011, Tzellos 2013]

Afwijkingen ten opzichte van de EDF- guideline 2015

De bovenstaande tekst wijkt niet af van de EDF-tekst.

Aanbevelingen

Behandeling met ustekinumab wordt aanbevolen als inductietherapie voor chronische plaque type psoriasis.	↑↑*
Ustekinumab 45 mg wordt ter overweging gegeven voor patiënten ≤ 100 kg. Ustekinumab 90 mg wordt ter overweging gegeven voor patiënten > 100 kg.	↑*
Op basis van expert opinion wordt ustekinumab aanbevolen als onderhoudsbehandeling bij patiënten met chronische plaque type psoriasis gedurende ten minste vijf jaar. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de effectiviteit op langere termijn.	↑*
Het langetermijnveiligheidsprofiel van ustekinumab over een termijn van vijf jaar blijkt uit aanvullende literatuur niet evident af te wijken van die van één jaar Ustekinumab lijkt daarom ook relatief veilig op langere termijn.	↑*

* Sterkte van de aanbeveling.

Referenties

- Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Heart Assoc 2013;2(2):e000062.
- Bigby M. The use of anti-interleukin-12 / 23 agents and major adverse cardiovascular events. Arch Dermatol 2012;148(6):753-4.
- EMA SmPC Stelara 45 en 90 mg.
- European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC.

- Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362(2):118-28.
- Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27 Suppl 3:12-29.
- Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, Japanese Ustekinumab Study G. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2 / 3 clinical trial. *J Dermatol* 2012;39(3):242-52.
- Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2015. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU / 1 / 08 / 494 / 004. 2014.
- Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2015. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU / 1 / 08 / 494 / 003. 2014.
- Langley RG, Papp K, Gottlieb AB, et al. Safety results from a pooled analysis of randomized, controlled phase II and III clinical trials and interim data from an open-label extension trial of the interleukin-12 / 23 monoclonal antibody, briakinumab, in moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(10):1252-61.
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12 / 23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).[Erratum appears in *Lancet*. 2008;371(9627):1838]. *Lancet* 2008;371(9625):1665-74.
- Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(4):438-53. Epub 2013 Feb 26.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12 / 23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371(9625):1675-84.
- Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168(4):844-54.
- Reich K, Langley RG, Lebwohl M, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol* 2011;164(4):862-72.
- Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2011;306(8):864-71.
- Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12 / 23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(5):622-7.
- Tsai TF, Ho JC, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci* 2011;63(3):154-63.
- Zhu X, Zheng M, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol* 2013;12(2):166-74.

Combinatietherapie (2017)

C.I.M. Busard, Ph. I. Spuls

Uitgangsvragen combinatietherapie

- Wat is de effectiviteit van systemische combinatiebehandelingen bij volwassen patiënten met chronische plaque type psoriasis?
- Wat zijn de bijwerkingen van systemische combinatiebehandelingen bij volwassen patiënten met chronische plaque type psoriasis?

Inleiding

Door de introductie van biologics in 2005 is het behandelarsenaal voor matig tot ernstige psoriasis toegenomen en worden er ook meer combinaties voorgeschreven bij patiënten waarbij de ziekteactiviteit onvoldoende onder controle is met monotherapie. Verondersteld wordt dat combinatietherapie het effect van de behandeling kan vergroten, het intreden van het effect kan versnellen en het aantal en de ernst van bijwerkingen kan verminderen door de mogelijkheid tot dosisreductie van de individuele geneesmiddelen. Echter zouden er ook andere en meer bijwerkingen en geneesmiddelenreacties kunnen optreden door de combinatie van verschillende immunosuppressieve geneesmiddelen. [Busard 2014] Dit hoofdstuk geeft een overzicht van beschikbare (RCT) data op het gebied van combinatietherapie met verschillende systemische middelen of lichttherapie.

Het hoofdstuk zal worden onderverdeeld op basis van het type combinatiebehandeling:

1. Biologics in combinatie met conventionele systemische therapie
2. Biologics in combinatie met lichttherapie
3. Conventionele systemische behandelingen in combinatie met lichttherapie (met uitzondering van lichttherapie + acitretine)
4. Overige combinaties.

Wetenschappelijke onderbouwing

Dit hoofdstuk is gebaseerd op een elektronische search verricht in het kader van een systematische review op dit gebied. [Busard 2014] De search is voor deze richtlijn geüpdatet op 16-2-2016. De searchstrategie is bijgevoegd in bijlage 3A. Studies die voldeden aan de inclusiecriteria (RCTs met uitkomsten op het gebied van effectiviteit en veiligheid van systemische / licht combinatiebehandelingen) werden meegenomen in de beoordeling.

De uitgangsvragen zijn uitgewerkt aan de hand van de GRADE-methode. [Guyatt 2008] De volgende uitkomstmaten zijn gebruikt:

1. Verbetering ziekteactiviteit (PASI 75, PASI 95, PGA 'clear / almost clear') (cruciaal)
2. Verbetering kwaliteit van leven (DLQI) (cruciaal)
3. Staken van de behandeling door bijwerkingen (cruciaal)
4. Proportie patiënten met ernstige bijwerkingen (cruciaal)
5. Proportie patiënten met bijwerkingen (belangrijk)
6. Staken behandeling door gebrek aan effectiviteit (belangrijk)
7. Tijd tot remissie (van beperkt belang)
8. Tijd tot terugkeer ziekteactiviteit na stop behandeling (van beperkt belang).

Samenvatting van de literatuur

Biologics in combinatie met conventionele systemische therapie

Twee fase III-studies zijn verricht naar de effectiviteit en veiligheid van methotrexaat (MTX) als add-on bij etanercept. [Gottlieb 2012, Zachariae 2008]

In de studie verricht door Gottlieb et al. (n = 478) werd de effectiviteit en veiligheid van etanercept in combinatie met MTX (15 mg) gedurende 24 weken vergeleken met etanercept monotherapie in patiënten met matige tot ernstige psoriasis. Gedurende de eerste 12 weken

werden patiënten behandeld met etanercept 50 mg twee keer per week en na week 12 met etanercept 50 mg één keer per week. Patiënten werden geïnccludeerd bij een PASI >10 en BSA >10%. Primaire uitkomstmaat was PASI 75. Andere gerapporteerde uitkomsten betroffen PASI 90, PASI 50, Physician Global Assessment (PGA), BSA, en proportie patiënten met (ernstige) bijwerkingen. [Gottlieb 2012]

In de studie verricht door Zachariae et al. (n = 60) werd de effectiviteit en veiligheid van etanercept in combinatie met MTX (7,5 mg) gedurende 24 weken vergeleken met etanercept monotherapie in patiënten met matige tot ernstige psoriasis. Gedurende de eerste 12 weken werden patiënten behandeld met etanercept 50 mg twee keer per week en na week 12 met etanercept 50 mg één keer per week met of zonder 7,5 mg MTX als add-on. Patiënten werden geïnccludeerd bij een PASI > 8 en BSA >10%. Primaire uitkomstmaat was PGA 'clear / almost clear'. Andere gerapporteerde uitkomsten betroffen PASI 50, PASI 75, PASI 90, stop door gebrek aan effectiviteit of bijwerkingen en proportie patiënten met (ernstige) bijwerkingen. [Zachariae 2008]

In de studie verricht door Gisondi et al. (n = 60) werd de effectiviteit en veiligheid van etanercept in combinatie met acitretine vergeleken met etanercept monotherapie. Behandeling bestond uit etanercept 25 mg twee keer of etanercept 25 mg één keer per week in combinatie met acitretine (dagelijks 0,4 mg / kg) gedurende 24 weken. Patiënten werden geïnccludeerd indien klinisch sprake was van een stabiele (matig tot ernstig) ziekte-ernst. De primaire uitkomstmaat was PASI 75. Andere gerapporteerde uitkomsten betroffen staken van behandeling door gebrek aan effectiviteit en proportie patiënten met (ernstige) bijwerkingen. [Gisondi 2008]

Effectiviteit en veiligheid van biologics in combinatie met conventionele systemische therapie

Etanercept plus MTX versus etanercept monotherapie

De effectiviteit van etanercept plus MTX is statistisch significant superieur aan etanercept monotherapie gebaseerd op PASI 75, PASI 90, en PGA 'clear / almost clear' na 12 en 24 weken behandeling (matige kwaliteit van bewijs). [Gottlieb 2012, Zachariae 2008] Een milde verhoging in het aantal patiënten met bijwerkingen werd gezien in de combinatietherapiegroep vergeleken met de monotherapiegroep. Beide behandelingen werden echter goed getolereerd en het aantal patiënten met ernstige bijwerkingen was laag (en vergelijkbaar tussen behandelgroepen).

Etanercept plus acitretine versus etanercept monotherapie

Effectiviteit (PASI 75) van etanercept (enkele dosering) in combinatie met acitretine lijkt vergelijkbaar met de effectiviteit van etanercept (dubbele dosering) monotherapie na 12 en 24 weken follow-up (zeer lage kwaliteit van bewijs). [Gisondi 2008] Beide behandelingen lijken een vergelijkbaar veiligheidsprofiel te hebben zonder duidelijke verschillen in het aantal patiënten met bijwerkingen

Biologics in combinatie met lichttherapie

Drie kleine gerandomiseerde studies zijn verricht naar de effectiviteit en veiligheid van biologics in combinatie met UVB. [Lynde 2012, Park 2013, Wolf 2012]

Lynde et al. (n = 75) en Park et al. (n = 30) onderzochten de effectiviteit en veiligheid van etanercept in combinatie met UVB. [Lynde 2012, Park 2013]

Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling met drie sessies UVB per week in combinatie met etanercept 50 mg eenmaal per week of etanercept monotherapie (50 mg eenmaal per week). Behandelduur betrof twaalf weken.

In de studie gerapporteerd door Wolf et al. werden patiënten behandeld met ustekinumab in standaarddosering (n = 10), waarbij de helft van het lichaam tevens werd belicht met UVB gedurende zes weken. [Wolf 2012]

Gerapporteerde uitkomsten betroffen PASI 75, PASI 90, PGA 'clear / almost clear', behandelstop door gebrek aan effectiviteit of bijwerkingen en proportie patiënten met (ernstige) bijwerkingen.

Effectiviteit en veiligheid van biologics in combinatie met lichttherapie

Etanercept plus UVB versus etanercept monotherapie

Het toevoegen van UVB aan de behandeling met etanercept lijkt de effectiviteit (PASI 75, PASI 90, PGA 'clear / almost clear') van behandeling niet significant te vergroten na twaalf weken follow-up (zeer lage kwaliteit van bewijs). [Lynde 2012, Park 2012] Veiligheidsprofielen van beide behandelingen waren vergelijkbaar met drie (ongerelateerde) ernstige bijwerkingen in de monotherapiegroepen vergeleken met geen ernstige bijwerkingen in de combinatiegroepen.

Ustekinumab plus UVB versus ustekinumab

Kleine statistisch significante verschillen werden aangetoond ten gunste van ustekinumab plus UVB in vergelijking met ustekinumab monotherapie (PASI 75) na zes weken (zeer lage kwaliteit van bewijs). [Wolf 2012] Veiligheidsprofielen waren vergelijkbaar tussen beide behandelingen en er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld

(Conventionele) systemische behandelingen in combinatie met lichttherapie

Twee kleine gerandomiseerde studies (Asawanonda et al. n = 24) en (Mahaja et al. n = 40) werden verricht naar de effectiviteit en veiligheid van MTX in combinatie met UVB. [Asawanonda 2006, Mahaja 2010] Beide studies includeerden patiënten met matig tot ernstige psoriasis (BSA > 10 of BSA > 20) waarbij behandeling met MTX 15 mg per week [Shehzad 2004] of 0,5 mg / kg in combinatie met 3 sessies UVB per week werd vergeleken met placebo in combinatie met 3 sessies UVB per week gedurende 24 weken. [Asawanonda 2006]

Voorts werden de combinaties PUVA plus MTX [Shehzad 2004], UVB plus oraal calcitriol [Prystowsky 1996] en UVB plus visolietabletten [Gupta 1989] onderzocht in kleine gerandomiseerde studies.

Shehzad et al. (n = 60) onderzochten de effectiviteit en veiligheid van MTX in combinatie met PUVA gedurende 32 weken onder patiënten met matig tot ernstige psoriasis (PASI > 10). In deze studie werd combinatiebehandeling van MTX (10 mg / wk) en PUVA (4 sessies per week) vergeleken met MTX-monotherapie (10 mg / wk) en PUVA-monotherapie (4 sessies per week). [Gupta 1989]

Prystowsky et al. (n = 19) onderzochten de effectiviteit en veiligheid van UVB (4 sessies per week) in combinatie met calcitriol oraal in vergelijking met UVB-monotherapie gedurende 5 weken onder patiënten met matig tot ernstige psoriasis (BSA > 20%). [Prystowsky 1996]

Gupta et al. (n = 20) onderzochten de effectiviteit en veiligheid van UVB (twee sessies per week) in combinatie met visoliecapsules (10 capsules eicosapentaeenzuur per dag) in vergelijking met UVB-monotherapie gedurende 8 weken. [Gupta 1989]

Effectiviteit en veiligheid van (conventionele) systemische behandelingen in combinatie met lichttherapie

MTX plus UVB versus UVB

Kleine statistische significante verschillen in effectiviteit (PASI 75, PASI 90, time to clearance) werden aangetoond ten gunste van MTX plus UVB versus UVB na 24 weken behandeling (zeer lage kwaliteit van bewijs). [Asawanonda 2006, Mahajan 2010] Er werden

geen duidelijke verschillen in het aantal patiënten met bijwerkingen gezien, en er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.

MTX plus PUVA versus PUVA en MTX-monotherapie

Kleine statistisch significante verschillen in effectiviteit (mean change in PASI) werden aangetoond ten gunste van MTX plus PUVA versus PUVA en MTX-monotherapie na gemiddeld 32 weken behandeling (zeer lage kwaliteit van bewijs). [Shehzad 2004] Er werden geen duidelijke verschillen in het aantal patiënten met bijwerkingen gezien en er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.

Calcitriol plus UVB versus UVB

Het toevoegen van oraal calcitriol aan de behandeling met UVB lijkt de effectiviteit (mean change in PASI) niet te vergroten na vijf weken behandeling (zeer lage kwaliteit van bewijs). [Prystowsky 1996]

Er werden geen duidelijke verschillen in het aantal patiënten met bijwerkingen gezien en er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.

Visolietabletten (eicosapentaenoic acid) plus UVB versus UVB

Het toevoegen van visolietabletten aan de behandeling met UVB lijkt de effectiviteit (mean change in PASI) niet te vergroten na acht weken behandeling (zeer lage kwaliteit van bewijs). [Gupta 1989] Er werden geen duidelijke verschillen in het aantal patiënten met bijwerkingen gezien en er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.

Overige combinaties

Overige onderzochte systemische combinatiebehandelingen waarvan RCT-data beschikbaar zijn:

- Sulfasalazine (2 g / d) in combinatie met pentoxifylline (1200 mg / d) in vergelijking met MTX (25 mg / wk) monotherapie. [El-Mofty 2011]
- Acitretine (25 mg / d) in combinatie met pioglitazone hydrochloride (15 mg / d) in vergelijking met acitretine monotherapie. [Mittal 2009]
- MTX (15 mg / wk) in combinatie met bètamethason (oraal 3 mg / wk) in vergelijking met MTX-monotherapie. [Gupta 2007]
- Acitretine (25 mg / d) in combinatie met calcitriol in vergelijking met acitretine monotherapie [Ezquerria 2007]
- Sirolimus (3,0 mg / d) in combinatie met cyclosporine (1,25 mg / kg / d) in vergelijking met sirolimus (5 mg / kg / d) monotherapie. [Reitamo 2001]
- Etrexinate (20 mg / d) in combinatie met visolie (eicosapentaenoic acid 1800 mg / d) in vergelijking met etretinate monotherapie. [Danno 1998]
- Methotrexate in combinatie met pioglitazone in vergelijking met MTX-monotherapie. [Lajevardi 2015]

Bovenstaande studies onderzochten de effectiviteit en veiligheid van genoemde combinatiebehandelingen in vergelijking met monotherapie bij patiënten met matig tot ernstige psoriasis. De studies werden uitgevoerd op kleine schaal (n = 16-40) en op korte termijn (8-12 weken).

Gezien de zeer gelimiteerde beschikbaarheid van data en de beperkte inzetbaarheid van bovenstaande middelen in de klinische praktijk zullen we ons in dit hoofdstuk beperken tot de eerste drie categorieën.

Kwaliteit van bewijs

De randomisatiemethode werd in vijftien van de negentien studies beschreven. De methode om een adequate geblindeerde toewijzing (concealment of allocation) te waarborgen werd echter in het merendeel van de studies (17/19) niet duidelijk beschreven. Enkel drie studies geven aan dubbelblind te zijn uitgevoerd, de overige studies zijn enkelblind of ongeblindeerd uitgevoerd of de blinding werd helemaal niet beschreven. Bij slechts zeven studies is een intention to treat analyse (ITT) uitgevoerd. Voorts was het in acht trials onduidelijk of er

sprake was van vergelijkbare groepen (op basis van patiëntkarakteristieken) na randomisatie. Een andere belangrijke factor die bijdraagt aan een lage kwaliteit van bewijs omvat de kleine studiepopulaties (variërend van 4 tot 75 patiënten met uitzondering van 1 studie (etanercept plus MTX) waarbij in totaal 478 patiënten werden onderzocht). Voorts konden gezien de afwezigheid van vergelijkbare interventies met vergelijkbare methodologie (uitkomstmaten, meetmomenten) geen data gepoold worden. Concluderend is de werkgroep van mening dat de kwaliteit van bewijs voor systemische combinatiebehandelingen zeer laag tot matig is, met uitzondering van combinatiebehandeling met etanercept plus MTX (matig) die op grotere schaal is onderzocht in twee gerandomiseerde studies. [Busard 2014]

Conclusies

Biologics in combinatie met conventionele systemische therapie

Matig	Behandeling van patiënten met een combinatie van etanercept en methotrexaat geeft een significant grotere kans op het behalen van een PASI 75- en PGA-respons vergeleken met etanercept monotherapie. <i>Gottlieb 2012, Zachariae 2008</i>
-------	---

Laag tot matig	Behandeling van patiënten met een combinatie van etanercept en methotrexaat geeft een hoger risico op het optreden van bijwerkingen vergeleken met etanercept monotherapie. Dit verschil was niet significant. <i>Gottlieb 2012, Zachariae 2008</i>
----------------	--

Zeer laag	Het optreden van ernstige bijwerkingen bij behandeling van patiënten met een combinatie van etanercept en methotrexaat is laag en vergelijkbaar met het optreden van ernstige bijwerkingen bij behandeling met etanercept monotherapie. <i>Gottlieb 2012, Zachariae 2008</i>
-----------	---

Zeer laag	Behandeling van patiënten met een combinatie van etanercept en acitretine heeft een vergelijkbare effectiviteit (PASI 75) vergeleken met etanercept monotherapie. <i>Gisoni 2008</i>
-----------	---

Zeer laag	Het optreden van bijwerkingen bij behandeling met een combinatie van etanercept en acitretine is laag en vergelijkbaar met het optreden van bijwerkingen bij behandeling met etanercept monotherapie. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. <i>Gisoni 2008</i>
-----------	---

Biologics in combinatie met lichttherapie

Zeer laag	Behandeling van patiënten met een combinatie van etanercept en UVB geeft een grotere kans op het behalen van een PASI 75, PASI 90 en PGA 'clear / almost clear' vergeleken met etanercept monotherapie. Dit verschil was niet significant.
-----------	--

	<i>Lynde 2012, Park 2013</i>
--	------------------------------

Zeer laag	Het optreden van (ernstige) bijwerkingen was hoger bij etanercept monotherapie vergeleken met een combinatie van etanercept en UVB. Dit verschil was niet significant. <i>Lynde 2012, Park 2013</i>
-----------	--

Zeer laag	Behandeling van patiënten met een combinatie van ustekinumab en UVB geeft een significant grotere kans op het behalen van een PASI 75-respons vergeleken met ustekinumab monotherapie. <i>Wolf 2012</i>
-----------	--

Zeer laag	Het optreden van bijwerkingen was laag. <i>Wolf 2012</i>
-----------	---

(Conventionele) systemische behandelingen in combinatie met lichttherapie

Zeer laag	Behandeling van patiënten met een combinatie van UVB en methotrexaat geeft een significant hogere kans op het behalen van een PASI 75- en PASI 90-respons vergeleken met UVB-monotherapie. <i>Asawanonda 2006, Mahajan 2010</i>
-----------	--

Zeer laag	Het optreden van bijwerkingen was hoger bij UVB-monotherapie vergeleken met een combinatie van UVB en methotrexaat. Er werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. <i>Asawanonda 2006, Mahajan 2010</i>
-----------	---

Zeer laag	Behandeling van patiënten met een combinatie van PUVA en methotrexaat geeft een significant hogere kans op een daling in PASI-score vergeleken met PUVA of methotrexaat monotherapie <i>Shehzad 2004</i>
-----------	---

Zeer laag	Behandeling van patiënten met een combinatie van UVB in combinatie met visolie of UVB in combinatie met calcitriol geeft een hogere kans op een daling in PASI-score vergeleken met UVB-monotherapie. Dit verschil was niet statistisch significant. <i>Gupta 1989</i>
-----------	---

Aanbevelingen

Etanercept in combinatie met methotrexaat kan overwogen worden als inductie- en onderhoudsbehandeling van chronische plaque type psoriasis.	↑*
---	----

Etanercept in combinatie met acitretine kan overwogen worden als inductie- en onderhoudsbehandeling van chronische plaque type psoriasis.	↑*
Vanwege het ontbreken van data over de veiligheid, worden biologics of methotrexaat in combinatie met UVB niet als onderhoudsbehandeling bij patiënten met chronische plaque type psoriasis aanbevolen.	↓*
Behandeling met adalimumab, infliximab, ustekinumab of secukinumab in combinatie met methotrexaat kan overwogen worden bij de behandeling van therapieresistente psoriasispatiënten.	=

* Sterkte van de aanbeveling.

Overige overwegingen

Off-labelgebruik van combinatiebehandelingen

Het voorschrijven van systemische combinatiebehandelingen is tot op heden off-label en dient altijd gepaard te gaan met een afweging van baten en lasten afgestemd op de individuele patiënt en uitleg over de ingestelde therapie, inclusief mogelijke bijwerkingen.

Referenties

- Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(6):1013-8.
- Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI. Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2014;150(11):1213-20.
- Danno K, Sugie N. Combination therapy with low-dose etretinate and eicosapentaenoic acid for psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 1998;25(11):703-5.
- el-Mofty M, el-Darouti M, Rasheed H, et al. Sulfasalazine and pentoxifylline in psoriasis: a possible safe alternative. *J Dermatol Treat* 2011;22(1):31-7.
- Ezquerra GM, Regana MS, Millet PU. Combination of acitretin and oral calcitriol for treatment of plaque-type psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007;87(5):449-50.
- Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;167(3):649-57.
- Gupta AK, Ellis CN, Tellner DC, Anderson TF, Voorhees JJ. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;120(6):801-7.
- Gupta R, Gupta S. Methotrexate-bètamethasone weekly oral pulse in psoriasis. *J Dermatol Treat* 2007;18(5):291-4.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J* 2008;336(7650):924-6.
- Gisondi P, Del GM, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1345-9.
- Lajevardi V, Hallaji Z, Daklan S, Abedini R, Goodarzi A, Abdolreza M. The efficacy of methotrexate plus pioglitazone vs: Methotrexate alone in the management of patients with plaque-type psoriasis: A single-blinded randomized controlled trial. *Int J Dermatol* 2015;54(1):95-101.
- Lynde CW, Gupta AK, Guenther L, Poulin Y, Levesque A, Bissonnette R. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatol Treat* 2012;23(4):261-7.
- Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate / narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis--a randomized single-blinded placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(5):595-600.
- Mittal R, Malhotra S, Pandhi P, Kaur I, Dogra S. Efficacy and safety of combination Acitretin and Pioglitazone therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 2009;145(4):387-93.

- Park KK, Wu JJ, Koo J. A randomized, 'head-to-head' pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(7):899-906.
- Prystowsky JH, Knobler EH, Muzio PJ. Oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) does not augment UVB phototherapy for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(2 Pt 1):272-4.
- Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, et al. 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(3):438-45.
- Shehzad T, Dar NR, Zakria M. Efficacy of concomitant use of PUVA and methotrexate in disease clearance time in plaque type psoriasis. *J Pak Med Assoc* 2004;54(9):453-5.
- Wolf P, Weger W, Legat FJ, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol* 2012;166(1):147-53.
- Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008;88(5):495-501.

Serumspiegel- en antistofbepaling (2017)

Bij biologics voor psoriasis in de dermatologische dagelijkse praktijk

S.P. Menting, C.I.M. Busard, L.L.A. Lecluse, Ph.I. Spuls

Uitgangsvragen serumspiegel- en antistofbehandeling

Wat is de evidence voor het bepalen van serumspiegels en antistoffen voor de klinische praktijk?

Introductie

Sinds 2005 zijn er vijf verschillende biologics geregistreerd voor de behandeling van psoriasis. De ontwikkeling van deze geneesmiddelen is gebaseerd op een toegenomen inzicht in de immunopathogenese van de ziekte waardoor specifieke targets voor behandeling zijn geïdentificeerd. Adalimumab, infliximab en etanercept grijpen aan op tumornecrosefactor-alfa (TNF), ustekinumab op interleukines 12 en 23 (IL-12 / IL-23) en secukinumab op interleukine 17 (IL-17). Biologics worden veelal toegepast na falen of bij contra-indicaties voor conventionele systemische behandelingen (methotrexaat, cyclosporine en fumaarzuur). [Schmitt 2014] De kosten van een biologic zijn echter aanzienlijk hoger dan de kosten voor conventionele systemische behandelingen. [D'Souza 2015] Mede daarom is het belangrijk deze geneesmiddelen doelmatig in te zetten.

De klinische respons bij behandeling van patiënten met een biologic in eenzelfde dosering varieert, mogelijk door een grote interindividuele variatie in serumspiegelconcentraties.

De serumspiegelconcentratie in het bloed kan door verschillende factoren worden beïnvloed, onder andere door de ziekteactiviteit, de dosering van de biologic en de vorming van antistoffen tegen de biologic (immunogeniciteit). Voor sommige biologics is aangetoond dat er een duidelijke correlatie bestaat tussen klinische respons en de hoogte van de serumspiegel. [Hsu 2013]

Dit hoofdstuk van de richtlijn geeft inzicht in de relevantie van serumspiegel- en antistofbepaling bij biologics in de dagelijkse praktijk bij psoriasis.

Meetmethoden

Voor serumspiegelbepalingen van adalimumab, infliximab, etanercept en ustekinumab is diagnostiek beschikbaar voor commercieel gebruik (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assays (ELISA) (o.a. Diagnostiek Sanquin, Amsterdam, <http://www.sanquin.nl/producten-diensten/diagnostiek/biologics/>) (€58,- per bepaling). Voor secukinumab wordt gewerkt aan een ELISA. Ook zijn er dried blood spot assays (DBA) in ontwikkeling, waarbij patiënten in de toekomst zelf de bloedafname kunnen doen (een vorm van zelf bloedverzamelen met bijvoorbeeld een vingerprik waarna het bloed wordt gedroogd op filterpapier en verstuurd kan worden voor analyse.)

Een ELISA meet enkel 'vrije' biologics; biologics waar geen antistoffen aan gebonden zijn. Het serum dient op gestandaardiseerde momenten afgenomen te worden, zodat resultaten onderling vergeleken kunnen worden, bijvoorbeeld vlak voor de volgende injectie, de zogenaamde dalspiegel.

Ook antistoffen kunnen worden gemeten, dit gebeurt middels een radio-immunoassay. Dit antistoffenassay meet enkel antistoffen die niet aan een biologic gebonden zijn. Daarom dient een antistofbepaling te worden verricht op een dalspiegel: complexvorming tussen medicijn en antistoffen zou anders kunnen leiden tot een fout-negatieve uitslag.

Correlatie tussen serumspiegel, antistofvorming en effectiviteit

De serumspiegel kan onder andere beïnvloed worden door inflammatie (hoe hoger de ziekteactiviteit, des te meer inflammatie, met andere woorden des te meer target waaraan de biologic bindt), eigenschappen van het medicijn (dosering, halfwaardetijd, toedieningsvorm), comedicaatie (immunosuppressiva), therapietrouw en zoals hierboven genoemd, ook door antistoffen. Neutraliserende antistoffen binden aan het medicijn, daar waar anders het ontstekings-eiwit bindt, bijvoorbeeld TNF. Deze antistoffen worden bij een deel van de patiënten door het lichaam gevormd als reactie op het binnendringen van lichaamsvreemd eiwit (de biologic). Doordat antistoffen aan de biologic binden op de plaats waar anders het ontstekings-eiwit bindt, wordt het ontstekings-eiwit niet meer weggevangen, de biologic is geneutraliseerd.

De mate waarin de aan- of afwezigheid van antistoffen en de medicijn serumconcentraties gecorreleerd zijn aan de klinische respons, blijkt afhankelijk van het type biologic. Bij psoriasis is voor adalimumab gebleken dat er een duidelijke correlatie bestaat tussen de klinische effectiviteit, serumspiegels en de mate van antistofvorming. [Lecluse 2010, Menting 2014] Deze correlatie lijkt ook bij infliximab te bestaan. [Hsu 2013] Voor etanercept is enkel bij reumatoïde artritis een correlatie gevonden tussen afgenomen effectiviteit en verlaagde serumspiegels. [Jamnitski 2012] Bij psoriasis werd deze correlatie (in een kleine studie) niet gevonden. [Mahil 2013] Echter de verlaging van de serumconcentratie kan bij etanercept niet verklaard worden door antistoffen. Bij etanercept lijkt er namelijk geen sprake te zijn van neutraliserende antistofvorming. Dit wordt mogelijk verklaard door het feit dat de sequentie van het TNF-bindend deel van etanercept lichaamseigen is, waardoor de vorming van neutraliserende antistoffen minder waarschijnlijk is. Voor ustekinumab wordt er (nog) geen duidelijke correlatie gevonden tussen klinische effectiviteit, ustekinumab serumspiegel en antistofvorming. [Menting (a) 2015] Mogelijk bestaat een dergelijke correlatie ook niet, daar IL-12 en IL-23 regulatoire cytokines zijn en geen effector cytokines zoals TNF. Er moet voor ustekinumab gezocht worden naar andere markers die een rol spelen in de farmacokinetiek, zoals bijvoorbeeld een set serummarkers [Onderdijk 2015] of HLA-Cw6. [Talamonti 2013] Voor secukinumab zijn nog geen onafhankelijke studies beschikbaar op dit gebied. In een grote farmaceutische studie wordt gerapporteerd dat antistofvorming tegen secukinumab zelden voorkomt en dat het de effectiviteit niet beïnvloedt. [Klein 2013] Concluderend, lijkt er tot dusver enkel voor adalimumab en infliximab sprake te zijn van een correlatie tussen serumspiegel, antistofvorming en effectiviteit. De vraag is of het zinvol is om serumspiegels en / of antistofvorming te bepalen in de klinische praktijk. Beïnvloedt de uitkomst het klinisch handelen?

Serumspiegel- en antistofbepalingen in de dagelijkse praktijk

In de klinische praktijk wordt hedendaags bij afname van klinische effectiviteit regelmatig aanvullende diagnostiek verricht naar de vorming van antistoffen. Dit is in overeenstemming met de Nederlandse Richtlijn Psoriasis (2011). Hierin wordt genoemd dat bepaling van antistoffen kan worden overwogen bij behandeling met adalimumab en infliximab in geval van primaire (er treedt geen effect op sinds start behandeling) of secundaire ineffectiviteit (eerder behaalde effectiviteit gaat verloren tijdens de behandeling) of bij het optreden van een infusiereactie (alleen bij infliximab). Afhankelijk van de aan- of afwezigheid van antistoffen (in hoge of lage concentratie) al dan niet in combinatie met serumspiegel en wel of geen ineffectiviteit wordt een aanpassing van het beleid aanbevolen. Bijvoorbeeld, bij aanwezigheid van een lage concentratie antistoffen (met lage serumspiegel) en onvoldoende effectiviteit wordt geadviseerd de frequentie van toediening te intensiveren om zo de mogelijke antistofvorming te overrulen.

Er bestaat echter nog onvoldoende bewijs voor het baseren van klinisch handelen (bijvoorbeeld het intensiveren van de toedieningsfrequentie, het inzetten van een immunosuppressief middel zoals methotrexaat als comedicaatie of het switchen naar een andere biologic) op antistof- en of serumspiegelconcentraties.

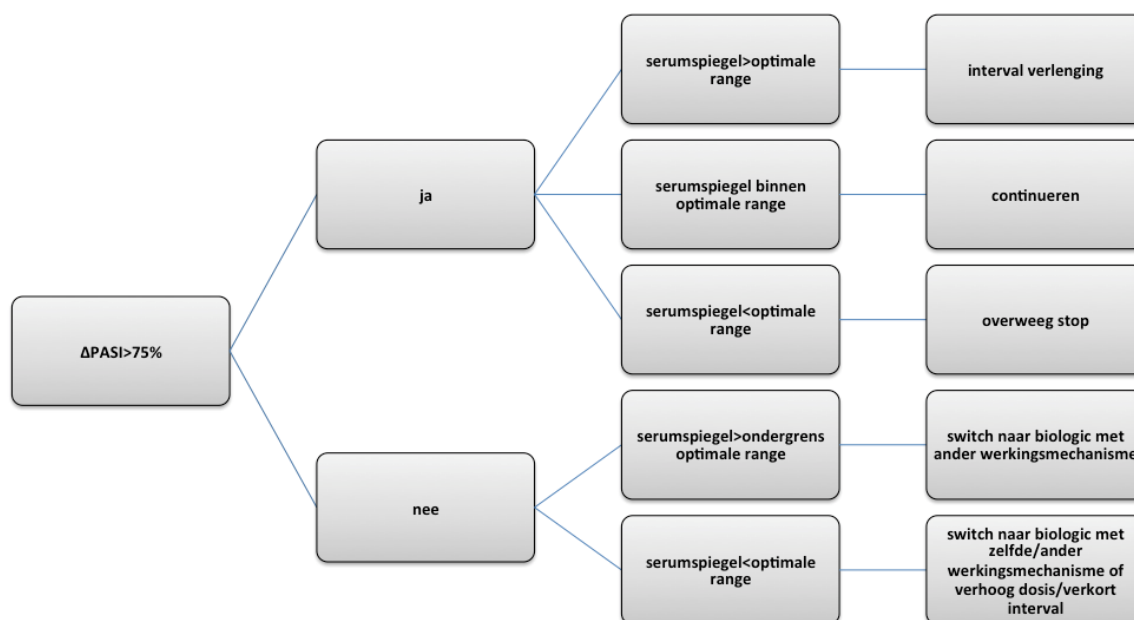
In een observationeel cohort onder reumatoïde-artritispatiënten, die werden behandeld met adalimumab en waarbij sommige patiënten vanwege afname van effectiviteit overgestapt zijn naar etanercept, bleek dat patiënten die faalden op adalimumab met daarbij een lage biologische serumspiegel (vaak veroorzaakt door antistofvorming) beter reageerden op etanercept dan patiënten die faalden met daarbij een hoge biologische serumspiegel. [Bartelds 2011] Verondersteld wordt dat het ontstekings eiwit TNF mogelijk een minder grote rol speelt bij patiënten in deze laatste categorie. In deze laatste klinische situatie zou de uitkomst van de serumspiegelbepaling het klinisch handelen dus wel beïnvloeden.

Toekomst: therapeutisch algoritme?

Omdat de serumspiegel doorslaggevend blijkt voor de effectiviteit en antistofvorming maar een van de factoren is die de serumspiegel beïnvloedt, ligt de focus tegenwoordig op de serumspiegel en niet op antistofvorming. Zoals hierboven besproken, zijn er aanwijzingen dat beleidsbepaling op basis van serumspiegelconcentraties nuttig is.

Mogelijk kan in de toekomst een therapeutisch algoritme op basis van serumspiegels worden gehanteerd voor biologics waarbij een duidelijke correlatie tussen serumspiegel en effectiviteit bestaat. Deze correlatie is aangetoond voor adalimumab. De optimale serumspiegel van adalimumab is prospectief onderzocht (n = 135) en vooralsnog vastgesteld op 3,51 mg / L tot 7 mg / L. [Menting (b) 2015] Een hypothetisch algoritme gebaseerd hierop is te zien in figuur 4. Bij reumatoïde artritis wordt door sommige reumatologen tegenwoordig al dosisreductie of intervalverkorting toegepast in de praktijk indien er remissie is bereikt. Bij aanhoudende remissie, wordt de biologic gestopt.

Figuur 4. Mogelijk toekomstig therapeutisch algoritme gebaseerd op Krieckaert et al. voor biologics waarbij een duidelijke correlatie is tussen serumspiegel en effectiviteit. [Krieckaert 2015]



Bij niet behaalde Δ PASI en serumspiegel < optimale range kan naast de genoemde opties ook overwogen worden of de patiënt wel therapietrouw is.

Bij patiënten met een goede effectiviteit bij een concentratie boven de optimale range valt geen verbetering van de effectiviteit te verwachten. Daarom zou in deze categorie patiënten dosis interval verlenging of dosis verlaging kunnen worden toegepast. De verwachting is dat de concentratie binnen de optimale range komt te vallen. Dit is echter nog niet prospectief onderzocht. Bij patiënten met een goede effectiviteit waarbij de concentratie binnen de optimale range valt kan het dosis interval gehandhaafd blijven. Bij patiënten met een goede effectiviteit met een suboptimale serumspiegel (bijvoorbeeld door antistoffen), kan overwogen worden om te stoppen, daar geen effect meer valt te verwachten van de biologic en de ziekteactiviteit wellicht is afgenomen. Bij patiënten bij wie er sprake is van therapie falen in combinatie met een serumspiegel binnen of boven de optimale range, kan worden overwogen te switchen naar een biologic met een ander werkingsmechanisme, omdat bij deze patiënten de ziekte waarschijnlijk wordt gedreven door een ander target dan waar deze biologic op ingrijpt.

Bij patiënten bij wie er sprake is van therapie falen in combinatie met een suboptimale spiegel zou kunnen worden gewicht naar een biologic met eenzelfde of ander werkingsmechanisme of de dosis zou verhoogd kunnen worden dan wel het interval verkort. Hier kan echter ook sprake zijn van therapieontrouw.

Het moet worden benadrukt dat een dergelijk therapeutisch algoritme nog niet prospectief getest is.

Farmacokinetiek en comediatie

Ook immunosuppressieve comediatie kan invloed hebben op de medicijnconcentraties en immunogeniciteit van biologics. Uit grote trials bij patiënten met reumatoïde artritis blijkt dat methotrexaat de farmacokinetiek van TNF-blokkers beïnvloedt enerzijds via een effect op de immunogeniciteit en anderzijds door onderdrukking van inflammatie. De dosering methotrexaat die als comediatie wordt gebruikt lijkt van invloed te zijn op het percentage patiënten dat antistoffen ontwikkelt. Hoe hoger de dosering methotrexaat, des te lager het percentage patiënten dat positief testte voor antistoffen. [Krieckaert 2012] Immunosuppressiva onderdrukken ook de inflammatie, waardoor er minder ongebonden target en meer ongebonden medicijn is. In vergelijking met monotherapie zijn de medicijnconcentraties van TNF-blokkers hoger wanneer deze medicijnen worden gecombineerd met methotrexaat. [Vogelzang 2015]

Of een dergelijk synergisme ook kan worden bereikt binnen de behandeling van psoriasis is (nog) niet onderzocht. Tot op heden zijn enkel twee gerandomiseerde klinische studies (RCTs) gepubliceerd op het gebied van een biologic in combinatie met methotrexaat (beide combinaties betroffen etanercept + methotrexaat). [Busard 2014] In geen van beide studies is gerapporteerd over het effect van de toevoeging van methotrexaat op de immunogeniciteit van de biologic (dit effect is waarschijnlijk ook te verwaarlozen daar er geen neutraliserende antistofvorming optreedt bij etanercept). Desondanks worden dergelijke combinatiebehandelingen meer en meer toegepast bij de behandeling van matig tot ernstige psoriasis. Om een wetenschappelijk basis te vormen voor deze behandelingen loopt er momenteel een multicenter RCT op nationaal niveau waarbij de invloed op de farmacokinetiek van het toevoegen van methotrexaat aan de behandeling met adalimumab wordt onderzocht. Of er ook een dergelijke rol is weggelegd voor het toevoegen van andere immunosuppressiva aan de behandeling met biologics is onbekend, en zal middels toekomstig onderzoek moeten worden uitgezocht.

Conclusies

Een therapeutisch algoritme op basis van serumspiegels is voor geen enkele biologic in een prospectieve studie onderzocht. Indien men toch overweegt de dosis van een biologic te verhogen of verlagen of om de biologic te stoppen kan worden nagegaan of dit zinvol is aan de hand van een serumspiegelbepaling. Dit geldt op dit moment enkel voor adalimumab omdat daar een duidelijke relatie is tussen concentratie en effect. Op basis van de huidige kennis op dit gebied heeft het monitoren van biologics met behulp van serumspiegels de potentie om de behandeling van psoriasis te verbeteren.

Aanbevelingen

Indien men overweegt de frequentie van toedienen van adalimumab te verhogen of verlagen of om adalimumab te stoppen, kan het zinvol zijn dit te doen aan de hand van een serumspiegelbepaling. Op basis van de huidige kennis op dit gebied heeft het monitoren van adalimumab met behulp van serumspiegels de potentie om de behandeling van psoriasis te verbeteren. De aanwezigheid van antistofvorming tegen een biologic kan de reden zijn voor een serumspiegeldaling, dit is in ieder geval vastgesteld voor adalimumab. Het bepalen van de antistofvorming alleen geeft beperkte informatie.

Referenties

- Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *Jama* 2011;305(14):1460-8.
- Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI. Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA dermatol* 2014;150(11):1213-20.
- D'Souza LS, Payette MJ. Estimated cost efficacy of systemic treatments that are approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(4):589-98.
- Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: A systematic review. *Br J Dermatol* 2014;170(2):261-73.
- Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):88-91.
- Klein U, Liang E, Vogel B, Kolbinger F, Bruin G, Lloyd P. Immunogenicity of the novel anti-IL-17A antibody, secukinumab, with intravenous and subcutaneous dosing regimens in healthy subjects and patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):630.
- Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1914-5.
- Krieckaert CL, Nair SC, Nurmohamed MT, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):361-8.
- Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2010;146(2):127-32.
- Mahil SK, Arkir Z, Richards G, Lewis CM, Barker JN, Smith CH. Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: a single-centre, cohort study. *Br J Dermatol* 2013;169(2):306-13.
- Menting SP, van Lumig PP, de Vries AC, et al. Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up. *JAMA dermatol* 2014;150(2):130-6.
- Menting (a) SP, van den Reek JM, Baerveldt EM, et al. The correlation of clinical efficacy, serum trough levels and antidrug antibodies in ustekinumab-treated patients with psoriasis in a clinical-practice setting. *Br J Dermatol* 2015;173(3):855-7.
- Menting (b) SP, Coussens E, Pouw MF, et al. Developing a therapeutic range of adalimumab serum concentrations in management of psoriasis: A step toward personalized treatment. *JAMA Dermatol* 2015;151(6):616-22.
- Onderdijk AJ, IJpma AS, Menting SP, Baerveldt EM, Prens EP. Potential serum biomarkers of treatment response to ustekinumab in patients with psoriasis: a pilot study. *Br J Dermatol* 2015;173(6):1536-9?
- Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014;170(2):274-303.
- Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B / 3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12 / 23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol* 2013;169(2):458-63.

- Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, et al. Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):474-5.

Biosimilars (2017)

Gebaseerd op Nast/Smit/van de Kerkhof, EDF guideline psoriasis 2015

M. de Groot

Een biosimilar wordt gedefinieerd als "een biologisch geneesmiddel dat vrijwel identiek is aan een ander biologisch geneesmiddel dat al is goedgekeurd voor gebruik". Biologische medicijnen zijn medicijnen die, met behulp van recombinant-DNA-technieken, zijn gemaakt door een biologische bron, zoals bacteriën, gisten of andere eukaryote cellen. Ze kunnen bestaan uit relatief kleine moleculen zoals humaan insuline of erythropoïetine, of complexe moleculen zoals monoklonale antilichamen. [European Medicines Agency (a)] Biosimilars zijn ontwikkeld om vrijwel identiek te zijn aan een geregistreerde biologic (het 'referentieproduct'). Ze zijn niet 100% identiek, maar bevatten in essentie dezelfde biologische substantie, alhoewel er kleine verschillen kunnen zijn vanwege hun complexe aard en productieproces. [European Medicines Agency (b)]

Op dit moment heeft de EMA de biosimilars Inflectra[®] en Remsima[®] (ontwikkelingsnaam van deze biosimilars was CT-P13) goedgekeurd voor dezelfde behandelindicaties als het referentieproduct infliximab (Remicade[®]). Benepali is, met uitzondering van kinderen onder de 18 jr, goedgekeurd voor dezelfde behandelindicaties als het referentieproduct etanercept (Enbrel[®]). Vergelijkbaarheidsstudies zijn nodig om aan te tonen dat de biosimilar gelijkwaardig is aan het referentieproduct zoals goedgekeurd in de EEA (European Economic Area) met betrekking tot de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. [Park 2013] Vergelijkbaarheidsstudie mogen uitgevoerd worden bij patiëntengroepen met andere aandoeningen en geëxtrapoleerd worden naar psoriasis.

De goedkeuring van Inflectra[®] en Remsima[®] was gebaseerd op indirect bewijs dat geëxtrapoleerd was van een trial met CT-P13 5 mg / kg lichaamsgewicht in patiënten met actieve spondylartritis (PLANETA-studie; 125 patiënten die studiemedicatie kregen / 125 patiënten die CT-P13 kregen), evenals een andere trial met 3 mg / kg CT-P13 in combinatie met MTX in patiënten met actieve reumatoïde artritis (PLANETRA-studie; 302 patiënten die studiemedicatie kregen / 304 patiënten die CT-P13 kregen). De trials lieten vergelijkbare effectiviteit en veiligheidsdata zien na 14, 30 en 54 weken. [Nast 2015, Yoo 2013] Aangezien er voor CT-P13 momenteel geen verdere trials geregistreerd zijn in de trialregisters, is het onwaarschijnlijk dat er in de nabije toekomst data specifiek voor psoriasis beschikbaar zullen zijn. [Nast 2015]

De goedkeuring van Benepali (ontwikkelingsnaam van deze biosimilar was SB4) was gebaseerd op indirect bewijs dat geëxtrapoleerd was van een vergelijkend fase III-onderzoek van SB4 en etanercept bij 596 patiënten met actieve reumatoïde artritis ondanks behandeling met methotrexaat. De belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid was het aantal patiënten dat ten minste een vermindering van 20% in ACR-score (een maat voor pijnlijke, gezwollen gewrichten en andere symptomen) na 24 weken behandeling bereikt. De resultaten van deze studie toonde aan dat Benepali even effectief is als Enbrel op het verminderen van de symptomen van reumatoïde artritis: 78% van de patiënten die Benepali gebruikten, bereikten de ACR20-score ten opzichte van 80% in de etanerceptgroep. [Emery 2015]

Een biosimilar voor adalimumab is tot nu toe niet geregistreerd. Onlangs is in de VS een eerste aanvraag voor registratie gedaan voor een biosimilar van adalimumab voor plaque psoriasis en reumatoïde artritis. De verwachting is dat er verschillende adalimumab biosimilars zullen komen in de volgende jaren. Een aanvraag voor de Europese markt is nog niet gedaan. Het patent van adalimumab loopt eind 2016 af in de VS en in april 2018 in Europa. Er is één studie gepubliceerd met een biosimilar van adalimumab in een klinische trial. [Jani 2015]

In deze studie bij patiënten met reumatoïde artritis werden gedurende twaalf weken behandeling geen verschillen bemerkt in effectiviteit en veiligheid tussen adalimumab en de biosimilar.

Fase III-klinische studies zijn gestart in 2013 bij patiënten met psoriasis en reumatoïde artritis. Er zijn twee trials momenteel geregistreerd op ClinicalTrials.gov om de biosimilars van adalimumab in psoriasis te evalueren.

Om de monitoring van de geneesmiddelenbewaking te ondersteunen, moet het specifieke geneesmiddel dat wordt gegeven aan de patiënt duidelijk gemonitord worden. Vooral merknaam en batchnummer zouden genoteerd moeten worden voor elk biologisch medicinaal product (European Medicines Agency). Het is belangrijk te vermelden dat vanwege de aard van het ontwikkelingsproces van een biologic, de structuur van de oorspronkelijke referentieproducten ook veranderen in de loop van de tijd. [European Medicines Agency (c), Nast 2015] De farmaceutische bedrijven moeten aan de regelgevende instanties aantonen dat deze veranderingen niet tot veranderingen van klinische betekenis leiden, zoals ook uitgebreid beschreven in het standpunt biosimilars van de FMS. [FMS Federatie Medisch Specialisten]

Conclusies

- Voor infliximab zijn de biosimilars Remsima[®] en Inflectra[®] beschikbaar
 - Voor etanercept is de biosimilar Benepali[®] goedgekeurd.
 - Standpunt Biosimilars Domeingroep NVDV.
1. Er zijn geen bezwaren om bij een nieuw te starten geneesmiddel de geregistreerde biosimilar te geven
 2. Er moet worden gemonitord en geregistreerd m.b.v. registries
 3. Substitutie van een biologic door een (andere) biosimilar bij goed responderende patiënten wordt niet aanbevolen
 4. a. De beslissing om deze groep patiënten te laten switchen naar een biosimilar is voorbehouden aan de behandelend arts in samenspraak met de patiënt, en
b. Moet met terughoudendheid worden beslist omdat er zeer beperkte veiligheids- en effectiviteitsdata beschikbaar zijn, met name geen langetermijndata die van groot belang zijn bij behandeling van een patiënt met een chronische ziekte en,
c. Het is dan zeer belangrijk het gebruik, de effectiviteit en de veiligheid te monitoren in registries en,
d. Het is mogelijk een patiënt die langere tijd niet meer behandeld is met de biologic (bv langer dan 6 maanden) in goed overleg te switchen naar de biosimilar.

Aanbevelingen

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

Referenties

- Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2015; 0:1-7. doi: 10.1136 / annrheumdis-2015-207588. [Epub ahead of print]
- European Medicines Agency (a). Q&A: Similar biological products - Biosimilar medicines. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp (last accessed: 13 June 2014).

- European Medicines Agency (b). Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products). 2012. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf (last accessed: 13 June 2014).
- European Medicines Agency (c). Guideline on Similar Biological Medicinal Products. 2013. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf (last accessed: 20 June 2014).
- FMS: standpunt biosimilars van de FMS (Federatie Medisch Specialisten).
- Infliximab biosimilar (CT-P13) (Inflectra, Remsima) UKMi New Drugs Online Database [database on the Internet]. Available at: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=5794 (last accessed: June 13, 2014).
- Jani R, Gupta R, Bhatia G. A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2015 Jul 14. doi: 10.1111/1756-185X.12711. [Epub ahead of print]
- Nast A, Rosumeck S, Seidenschnur K. Biosimilars: a systematic review of published and ongoing clinical trials of antipsoriatics in chronic inflammatory diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(4):294-300.
- Park W, Hrycaj P, Jeka S et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1605-12.
- Study to Compare Efficacy and Safety of ABP 501 and Adalimumab (Humira®) in Adults With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [database on the Internet]. *ClinicalTrials.gov.* 2014. Available at: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970488> (last accessed: 26 May 2014).
- Study to Demonstrate Equivalent Efficacy and to Compare Safety of Biosimilar Adalimumab (GP2017) and Humira (ADACCESS) [database on the Internet]. *ClinicalTrials.gov.* 2014. Available at: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02016105> (last accessed: May 26, 2014).
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1613-20.

Artritis psoriatica (2017)

F.A. van Gaalen, Ph.I. Spuls, G.E. van der Kraaij

Uitgangsvragen artritis psoriatica

- Wat zijn de kenmerken van artritis psoriatica?
- Wanneer is verwijzing naar de reumatoloog geïndiceerd?

Inleiding

Artritis psoriatica (PsA) is een chronische gewrichtsontsteking die geassocieerd is met psoriasis. PsA is onderdeel van spectrum spondyloartritis en kan zich op verschillende manieren uiten. In het verleden is PsA ook beschouwd als een variant van reumatoïde artritis maar PsA wordt vanwege grote verschillen in presentatie, behandeling en pathofysiologie al lange tijd beschouwd als een opzichzelfstaande ziekte behorend tot de groep van spondyloartritiden. [Cats 1990, Dougados 2011] PsA is na reumatoïde artritis de meest voorkomende chronische vorm van artritis. [Savolainen 2003]

Prevalentie

PsA treft mannen even vaak als vrouwen. Uit een recente systematisch review bleek dat de prevalentie van PsA in Europa het hoogst is: 0,19% (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,16-0,32%) van de bevolking. In andere delen van de wereld varieerde de prevalentie van 0,01% (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,00-0,17%) in het Midden Oosten tot 0,13% (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,05-0,24%) in Noord Amerika. [Stolwijk 2015]

Schattingen van hoeveel patiënten met psoriasis PsA hebben, lopen uiteen van 4 tot 30% [Gelfand 2005, Zachariae 2003] waarbij de hoogste prevalentie is gerapporteerd bij patiënten met ernstige psoriasis die in ziekenhuizen werden behandeld [Haroon 2013, Leonard 1978,] en de laagste prevalentie kwam uit een Nederlandse studie in de huisartspraktijk. [Karreman 2015]

Hieruit zou afgeleid kunnen worden dat ernst van de psoriasis de kans op PsA bepaalt, maar betrokkenheid van de gewrichten hoeft niet te correleren met de ernst van het huidbeeld [Cohen 1999] en de artritis kan ook voorafgaan aan psoriasis van huid of nagels. [Gladman 1987] Wel is uit een groot retrospectief onderzoek gebleken dat nagelpsoriasis geassocieerd is met een verhoogd risico op PsA (oddsratio [OR] 2,93, 95%-betrouwbaarheidsinterval 2,51–3,42, $P < 0,001$). [Langenbruch 2014]

Diagnose

Klinische verschijnselen en subtypen

PsA-patiënten presenteren zich met pijn, zwelling en stijfheid van de gewrichten en nabijgelegen ligamenten en pezen. Artritis kan zich uiten als artritis van axiale gewrichten (axiale spondyloartritis) en als een perifere artritis. Perifere artritis kan één enkele of meerdere gewrichten aandoen (respectievelijk mono-, oligo- of polyartritis). Verder kan PsA dactylitis en enthesitis veroorzaken. Een dactylitis is een ontsteking van een gehele vinger of teen. Doordat zowel pezen als gewrichten betrokken zijn bij de ontsteking zwelt de vinger of teen in zijn geheel op. Een dactylitis wordt daarom ook wel worstvinger of worststeen genoemd (Figuur 5).

Figuur 5. Dactylitis van de middelvinger (witte pijl) bij patiënt met psoriasis van huid (zwarte sterren) en nagels. Bron: ASAS website (www.asas-group.org)



* Psoriasis plaque lesions



Een enthesitis is een ontsteking van enthesis, de overgang van pees of ligamenten in bot. Enthesitis van de achillespees is het gemakkelijkst te onderscheiden van andere peesproblemen zoals tendinopathie op basis van mechanische oorzaken doordat bij tendinopathie de meeste pijn in het midden van de pees zit en bij enthesitis de aanhechting van de pees het meest pijnlijk is (Figuur 6). Bij andere plekken waar enthesitis kan optreden is dat vaak moeilijker.

Figuur 6. Enthesitis van de rechter achillespees, Bron: ASAS website (www.asas-group.org)



Vanwege de verschillende manifestaties die zeker niet bij alle patiënten met PsA voorkomen, kent PsA een zeer heterogene presentatie. Begin jaren zeventig van de vorige eeuw beschreven Wright en Moll vijf klassiek klinische patronen van PsA: [Moll 1973]

Vijf subtypes van arthritis psoriatica volgens Moll en Wright:

- Arthritis van hoofdzakelijk distale interfalangeale (DIP)-gewrichten
- Arthritis mutilans met ernstige gewrichtsdestructie en deformaties
- Symmetrische polyarthritis
- Oligoarthritis van minder dan vijf gewrichten
- Spondylitis / sacro-iliitis (axiale spondyloarthritis).

De klinische relevantie van deze subtypen is zeer beperkt omdat verschillende subtypen - al dan niet gedeeltelijk - aanwezig kunnen zijn in één patiënt. Verder is de waarde beperkt doordat de monoarthritis als presentatie van PsA niet wordt genoemd en manifestaties als enthesitis en dactylitis niet in deze classificatie voorkomen.

Vragenlijsten

Er zijn diverse vragenlijsten ontwikkeld om te screenen op PsA bij patiënten met psoriasis. In een Brits onderzoek in tweedelijns dermatologie klinieken zijn de Psoriatic Arthritis Screening Evaluation (PASE) [Husni 2007], Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) [Ibrahim 2009] en de Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS) [Gladman 2009] vragenlijsten met elkaar vergeleken. Voor de studie zijn 938 patiënten met psoriasis benaderd waarvan 657 de vragenlijsten invulden en terugstuurden. Bij 314 patiënten waren de antwoorden op één of meerdere vragenlijsten suggestief voor PsA. Hiervan zijn 195 patiënten onderzocht waarbij 47 patiënten PsA bleken te hebben. De sensitiviteit van de 3 vragenlijsten was redelijk (PASE 74,5%, PEST 76,6% en ToPAS 76,6%) maar de specificiteit was matig (PASE 38,8%, PEST 37,2% en ToPAS 29,7%). De meerderheid van de vals-positieven bleek artrose te hebben. [Coates 2013] De resultaten van dit onderzoek zijn gebruikt om de vragenlijsten te verbeteren. [Coates 2014]

Familieanamnese

Het voorkomen van PsA in de familie, vooral bij eerstegraadsfamilieleden, is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van PsA. Echter, genetische risicofactoren voor PsA zijn vaak geassocieerd met zowel psoriasis als PsA en zijn daarom voor diagnostiek niet nuttig.

Laboratoriumtesten

Er bestaat geen specifieke laboratoriumtest voor PsA. Een acutefasereactie (verhoogd CRP en / of bloedbezinking) is slechts in een deel van de patiënten aanwezig. Autoantistoffen zoals reumafactoren en antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA / anti-CCP) zijn zelden aanwezig en niet specifiek voor PsA. De aanwezigheid van het HLA-B27-gen is geassocieerd met axiale vormen van PsA [Castillo-Gallego 2013] en bepaling hiervan speelt een belangrijke rol bij de diagnostiek van axiale spondyloarthritis. [Richtlijn Spondyloarthritis van de Nederlandse Vereniging Reumatologie 2014]

Radiologie

Bij een deel van de PsA-patiënten ontstaan beschadigingen van zowel de axiale als perifere gewrichten die op röntgenfoto's zichtbaar gemaakt kunnen worden. Deze afwijkingen kunnen een voor PsA zeer specifiek beeld laten zien met zowel erosieve veranderingen als overmatig botvorming wat kan leiden tot soms ernstig functieverlies [Gladman 2005], maar omdat dit maar een deel van de patiënten betreft en de afwijkingen meestal laat in de ziekte ontstaan zijn röntgenfoto's niet geschikt voor het vroeg opsporen van de PsA.

Een röntgenfoto gevolgd door magnetic resonance imaging (MRI) of eventueel computertomografie (CT) van het sacro-iliacaal gewricht kunnen van grote waarde zijn voor het opsporen van axiale betrokkenheid bij PsA

Echografie kan gebruikt worden om zowel arthritis als enthesitis aan te tonen.

Verwijsadvies

Vanwege de relatief hoge prevalentie van artritis, dactylitis en enthesitis bij patiënten met psoriasis in de tweede lijn wordt bij deze patiënten aangeraden alert te zijn op het bestaan van gewrichtsklachten (zwellings, pijn, warmte en verkleuring van een gewricht, vaak gepaard met stijfheid > 1 uur, en verbeterend bij bewegen/ zwellings, pijn, warmte van een gewricht, vaak gepaard met stijfheid > 1 uur en verbeterend bij bewegen [met incidenteel roodheid]) die zouden kunnen wijzen op PsA en ieder geval te verwijzen (naar bv een derma-reumaspreekuur) bij gewrichtszwelling passend bij artritis. Aanvullend laboratorium en radiologisch onderzoek kunnen een diagnose PsA ondersteunen maar de anamnese en het lichamenlijk onderzoek van de reumatoloog is in de regel het fundament van een diagnose PsA.

Voor het systematisch screenen van patiënten kan met inachtneming van de matige specificiteit bij een redelijke sensitiviteit overwogen worden gebruik te maken van één van de bovengenoemde vragenlijsten.

Niet alleen voor de diagnostiek maar ook voor behandeling van PsA wordt samenwerking en overleg tussen dermatologen en reumatologen hogelijk aanbevolen.

Een richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) voor perifere spondyloartritis, waar de perifere manifestaties van PsA (artritis, dactylitis en enthesitis) vallen, is in ontwikkeling.

Bij patiënten met psoriasis met chronische rugklachten die minstens drie maanden dagelijks aanwezig zijn en ontstaan zijn voor het 45e levensjaar adviseert de Richtlijn Axiale Spondyloartritis van de NVR te verwijzen naar een reumatoloog voor onderzoek naar axiale spondyloartritis. [Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Axiale Spondyloartritis 2014]

Behandeladviezen

De NVR heeft meerdere richtlijnen en standpunten opgesteld voor diverse geneesmiddelen die gebruikt worden bij behandeling van PsA en algemeen toegankelijk zijn via de NVR website (<http://www.nvr.nl/nvr-richtlijnen-en-standpunten>).

De behandeling van axiale betrokkenheid bij PsA wordt besproken in de 2014 Richtlijn Axiale Spondyloartritis. [Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Axiale Spondyloartritis 2014]

Een NVR richtlijn voor perifere spondyloartritis, waar de behandeling van perifere manifestaties van PsA (artritis, dactylitis en enthesitis) vallen, is in ontwikkeling.

Op internationaal niveau zijn er aanbevelingen voor de behandeling van PsA opgesteld door de European League Against Rheumatism (EULAR) en Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA).

De EULAR is de Europese vertegenwoordiger van de wetenschappelijke verenigingen voor Reumatologie van de Europese landen waaronder Nederland. In december 2015 is een nieuwe versie van de EULAR aanbevelingen voor farmacologische behandeling van PsA verschenen. [Gossec 2015] In de aanbevelingen staan vijf uitgangspunten centraal.

- PsA is een heterogene en potentieel ernstige ziekte die multidisciplinaire behandeling kan vereisen
- Behandeling van PsA moet gericht zijn op de beste zorg en moet gebaseerd zijn op gezamenlijke beslissing van patiënt en arts waarbij werkzaamheid, veiligheid en kosten van de behandeling gewogen moeten worden
- Reumatologen zijn specialisten die in eerste plaats zorgdragen voor zorg voor de manifestaties van het bewegingsapparaat. Bij klinisch significante huidbetrokkenheid dienen reumatoloog en dermatoloog samen te werken bij diagnose en behandeling in bv een MDO/derma-reumaspreekuur.

- Het primaire doel van behandeling van PsA is de gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven te maximaliseren door middel van controle van symptomen, preventie van structurele schade en normalisering van functie en sociale participatie. Bestrijding van ontsteking is hiervan een belangrijke onderdeel.
- Bij behandeling van PsA moet rekening worden gehouden met extra-articulaire manifestaties, metabool syndroom en cardiovasculaire ziekte en andere comorbiditeiten.

Naast de uitgangspunten worden tien aanbevelingen gedaan die verder zijn verwerkt in een behandelalgoritme. In het behandelalgoritme van PsA worden vijf behandelfasen onderscheiden waarbij in elke fase een andere geneesmiddel of groep van geneesmiddelen gebruikt worden.

In het algoritme wordt na elke drie tot zes maanden geëvalueerd of het behandeldoel bereikt is. Als dit niet bereikt is, wordt naar een volgende fase gegaan. Het behandeldoel is klinische remissie (afwezigheid van ziekteverschijnselen en symptomen) of als dit niet bereikt kan worden is het doel een zo laag mogelijke ziekteactiviteit. Een andere reden om naar een volgende fase te gaan zijn bijwerkingen van de behandeling.

In de eerste fase wordt bij een patiënt met een actieve PsA geadviseerd te starten met NSAIDs zoals naproxen of ibuprofen of COXIBs zoals etoricoxib and celecoxib al dan niet in combinatie met intra-articulaire injecties met glucocorticoïden. Als er in deze of latere fasen sprake is van ernstige huidbetrokkenheid –waarbij geen exacte definitie van ‘ernstig’ wordt gegeven-, wordt geadviseerd patiënt naar de dermatoloog te verwijzen. Fase I kan overgeslagen worden als er sprake is van prognostische ongunstige factoren: meer dan vijf gezwollen gewrichten, radiologische schade, verhoogde acutefasereactie en / of extra-articulaire manifestaties en vooral dactylitis.

In fase 2 worden conventionele synthetische DMARDs (csDMARD) gebruikt, waarbij behandeling met methotrexaat eerste keus is. Voor gebruik van methotrexaat voor reumatologische indicaties kan gebruik worden gemaakt van de Richtlijn Methotrexaat van de NVR (www.nvr.nl). Alternatieven voor methotrexaat zijn leflunomide en sulfasalazine (en eventueel cyclosporine A). Fase II kan worden overgeslagen bij ernstige enthesitis of als er voornamelijk sprake is van axiale ziekte.

In fase 3 wordt een onderscheid gemaakt tussen PsA met en zonder eerder genoemde prognostisch ongunstige factoren. Bij afwezigheid van deze factoren wordt geadviseerd de huidige csDMARD te vervangen door een ander csDMARD. Bij aanwezigheid van eerder genoemde prognostisch ongunstige factoren, als de PsA vooral in de rug actief is of bij enthesitis wordt een biologic (bDMARD) aangeraden. In principe een TNF-remmer maar als dit gecontra-indiceerd is, valt een IL-12 / 23- of IL-17-remmer te overwegen.

In Nederland zijn momenteel de biologics infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, ustekinumab en secukinumab geregistreerd voor gebruik bij PsA. Voorwaarde voor vergoeding van al deze middelen is dat patiënt bij een perifere artritis eerder een inadequate respons heeft gehad op een csDMARD

Fase 4: in patiënten met een perifere artritis waarbij een bDMARD niet geschikt is en die gefaald hebben op minstens één csDMARD kan een target synthetic (ts)DMARD zoals een PDE4-remmer overwogen worden. Binnen de EULAR-adviesgroep was veel discussie over deze aanbeveling onder meer vanwege de matige effectiviteit, hoge kosten en onduidelijk effect op structurele schade van de enige huidig beschikbare tsDMARD, apremilast.

In fase 5 wordt aangeraden een andere bDMARD te gebruiken. Hiermee wordt zowel overstappen op een middel met een ander werkingsmechanisme als het overstappen van de ene TNF-remmer op een andere TNF-remmer bedoeld.

GRAPPA is een internationale, specialisme overstijgende organisatie die als doel heeft onderzoek naar diagnostiek en behandeling van psoriasis en PsA te ondersteunen.

In 2015 zijn de GRAPPA-aanbeveling voor behandeling van PsA uit 2009 geactualiseerd. [Coates 2016, Ritchlin 2009] De nieuwe GRAPPA-aanbevelingen bevatten zes algemene principes voor behandeling die in grote lijnen overeenkomen met de EULAR-aanbevelingen. Een groot verschil met de EULAR-aanbevelingen is dat de GRAPPA alleen aanbevelingen per afzonderlijke PsA-manifestatie doet (perifere artritis, axiale spondyloartritis, enthesitis, dactylitis, huid- en nagelpsoriasis).

Voor perifere artritis wordt nog een onderverdeling gemaakt tussen csDMARD-naïeve, csDMARD-falers en bDMARDs-falers en voor axiale spondyloartritis tussen bDMARD-naïeve en bDMARD-falers. De aanbevelingen kunnen variëren van “sterk aanbevolen”, “aanbevolen met voorbehoud”, “niet aanbevolen en “geen aanbeveling vanwege gebrek aan bewijs”.

Voordeel van deze aanpak is dat het een redelijk inzicht geeft voor welke manifestatie er bewijs voor effectiviteit is uit klinische trials voor een geneesmiddel maar een belangrijk nadeel is dat het niet noodzakelijkwijs vergoedingsregistraties volgt. Zo wordt voor enthesitis allereerst NSAIDs aanbevolen (“aanbevolen onder voorbehoud”) en als volgende stap TNF-blokkers (“sterk aanbevolen”) of IL12/23-remmer (“sterk aanbevolen”). Voor TNF-blokker bestaan in Nederland onder specifieke en expliciete voorwaarden een vergoedingsregistratie voor perifere artritis bij PsA, axiale spondyloartritis en psoriasis van huid maar niet voor enthesitis.

Evenals in de EULAR- en GRAPPA-aanbevelingen zijn in de NVR richtlijn Axiale Spondyloartritis NSAIDs eerste keus behandeling voor axiale betrokkenheid. Pas bij falen op twee adequaat gedoseerde NSAIDs (bijvoorbeeld naproxen 2d500 mg of diclofenac 2d75 mg) kan er een indicatie ontstaan voor een bDMARD. [Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Axiale Spondyloartritis 2014]. In zowel de EULAR- als de GRAPPA-aanbevelingen zijn systemische corticosteroïden geen standaardbehandeling van PsA, maar kunnen zo nodig (bijvoorbeeld bij exacerbaties) worden toegediend in de laagst mogelijke effectieve dosering en –gezien mogelijk langetermijnbijwerkingen- voor een zo kort mogelijk periode.

Als patiënten een combinatie hebben van PsA en psoriasis van de huid, kan een behandeling voor PsA volgens deze fasen gebruikt worden in combinatie met:

1. Lokale therapie (eventueel in een dagbehandelingssetting)
2. UVB-lichttherapie

Indien onvoldoende effect op de huid (en / of nagels) van bovengenoemde de behandelingen volgens de eerder beschreven fasen van behandeling voor PsA, kan systemische therapie die zowel de PsA, en de psoriasis van de huid (en / of nagels) adequaat behandelt nodig zijn. De voorkeur voor systemische behandeling is:

3. De conventionele synthetische DMARD (csDMARD) van voorkeur is methotrexaat. Leflunomide en sulfasalazine kunnen een positief effect hebben op de huid en nagels maar er is weinig evidence voor deze behandelingen voor de huid en nagels.
4. Biologics
TNF-alfaremmers: adalimumab, infliximab, etanercept zijn bewezen effectief bij zowel PsA als psoriasis van de huid. Golimumab en certolizumab pegol hebben goed effect op PsA maar zijn niet geregistreerd voor de behandeling van psoriasis van de huid.
- Ustekinumab en secukinumab hebben een goed effect op PsA, en op de huid.
5. Een combinatie van een biologic met methotrexaat kan overwogen worden, zie hoofdstuk ‘Combinatietherapie’.
6. Apremilast, een tsDMARD is matig effectief bij PsA en psoriasis maar gezien ontbreken van radiologische data is terughoudendheid geboden in PsA-patiënten met (progressieve) gewrichtsschade.

Indien PsA en psoriasis van de huid langer aanhoudt dient overleg plaats te vinden tussen reumatoloog en dermatoloog. De gewrichtsklachten kunnen apart van elkaar behandeld worden (bijv. NSAID in combinatie met topicale therapie of UVB-lichttherapie) of er kan worden gekozen voor een behandeling of een combinatie van behandelingen die voor beide effectief zijn.

Toekomst van behandeling van artritis psoriatica

Met de zeer recente introductie van geneesmiddelen met een geheel nieuwe werkingsmechanismen (IL-17-remmers, IL-12 / 23-remmers en PDE4-remmers) zijn de mogelijkheden voor behandeling van PsA ontegenzeggelijk toegenomen. Daarnaast is waarschijnlijk dat er in de nabije toekomst nog andere geneesmiddelen bij zullen komen. Uit verder onderzoek en ervaring uit de praktijk zal moeten blijken wat de plaats van de nieuwe middelen is en of dit ten koste zal gaan van de populariteit van de oudere geneesmiddelen. Naast onderzoek met nieuwe geneesmiddelen wordt er ook onderzoek gedaan naar behandelstrategieën waaronder intensievere behandeling van PsA. [Coates 2015]

Aanbevelingen

Vanwege de relatief hoge prevalentie van artritis, dactylitis en enthesitis bij patiënten met psoriasis in de tweede lijn wordt bij deze patiënten aangeraden alert te zijn op het bestaan van gewrichtsklachten (zwellings, pijn, warmte en verkleuring van een gewricht, vaak gepaard met stijfheid > 1 uur, en verbeterend bij bewegen/ zwelling, pijn, warmte van een gewricht, vaak gepaard met stijfheid > 1 uur en verbeterend bij bewegen (met incidenteel roodheid) die zouden kunnen wijzen op PsA in ieder geval te verwijzen (naar bv een derma-reumaspreekuur).

Voor het systematisch screenen van patiënten kan met inachtneming van de matige specificiteit bij een redelijke sensitiviteit overwogen worden gebruik te maken van één van de wetenschappelijk gevalideerde PsA-vragenlijsten.

Het wordt aanbevolen patiënten met psoriasis met chronische rugklachten die minstens drie maanden dagelijks aanwezig zijn te verwijzen naar een reumatoloog voor onderzoek naar axiale spondylartritis.

Het wordt aanbevolen bij patiënten met psoriasis met verdenking op perifere artritis, dactylitis of enthesitis (zwellings, pijn, warmte en verkleuring van een gewricht, vaak gepaard met stijfheid > 1 uur, en verbeterend bij bewegen) te verwijzen naar een reumatoloog.

Niet alleen voor diagnostiek maar ook voor behandeling van PsA wordt samenwerking en overleg tussen dermatologen en reumatologen hogelijk aanbevolen.

Routinematig aanvragen van aanvullend onderzoek voorafgaand aan verwijzing naar een reumatoloog wordt ontraden.

NSAIDS worden aanbevolen als eerste medicamenteuze behandeling van PsA.

Links

- Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS): <http://www.asas-group.org/mission-statement.php>
- European League Against Rheumatism (EULAR): <http://www.eular.org/>

- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): <http://www.grappanetwork.org/>
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR): <http://www.nvr.nl/>

Referenties

- Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, McGonagle DG, Marzo-Ortega H. Magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: extent of disease relates to HLA-B27. *Arthritis Rheum* 2013;65(9):2274-8.
- Cats A. Psoriasis and arthritis. *Cutis* 1990;46(4):323-9.
- Coates LC, Aslam T, Al Balushi F, et al. Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br J Dermatol* 2013;168(4):802-7.
- Coates LC, Walsh J, Haroon M, et al. Development and testing of new candidate psoriatic arthritis screening questionnaires combining optimal questions from existing tools. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(9):1410-6.
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2015;386(10012):2489-98.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol Epub* 2016 Mar 23.
- Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1999;26(8):1752-6.
- Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011;377(9783):2127-37.
- Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(4):573.
- Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62(238):127-41.
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
- Gladman DD, Schentag CT, Tom BD, et al. Development and initial validation of a screening questionnaire for psoriatic arthritis: the Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):497-501.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis Epub* 2015 Dec 7.
- Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):736-40.
- Husni ME, Meyer KH, Cohen DS, Mody E, Qureshi AA. The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(4):581-7.
- Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, Waxman R, Helliwell PS. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(3):469-74.
- Karreman MC, Weel AE, van der Ven M. Prevalence of psoriatic arthritis in primary care patients with psoriasis. *Arthritis Rheumatol* 2016 Apr;68(4):924-31.
- Langenbruch A, Radtke MA, Krensels M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2014;171(5):1123-8.
- Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS. Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc* 1978;53(8):511-8.
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3(1):55-78.
- Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Axiale Spondyloarthritis 2014 (NVR).
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1387-94.

- Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003;30(11):2460-8.
- Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. The global prevalence of spondyloarthritis: A systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Epub 2016 Jul 27.
- Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(7):441-7.

Tuberculosescreening (2019)

In 2019 heeft de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) in samenwerking met anderen de richtlijn Tbc-screening immuunsuppressiva ontwikkeld.

Aanvullend wordt verwezen naar het hoofdstuk 'Tuberculosis (TB) screening before and during biologic treatment' uit de Europese S3 richtlijn over systemische behandeling van psoriasis vulgaris. [Nast 2015]

Link naar de NVALT richtlijn:

(Kopieer en plak de volgende URL in uw browser):

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tbc-screening_immuunsuppressieva/startpagina.html

Referenties

- Nast A, Gisondi P, Ormerod AD. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Dec;29(12):2277-94.

Vaccinaties (2017)

J.M.P.A. van den Reek, Q. de Mast (internist-infectioloog Radboud UMC)

Eind 2017 komt vanuit het RIVM in samenwerking met diverse specialismen een handleiding 'Landelijke adviezen voor vaccinatie bij inflammatoire aandoeningen'. Voor de meest up-to-date adviezen verwijzen wij u te zijner tijd tevens naar dit document.

Algemene adviezen

Het geven van levend verzwakte vaccins wordt afgeraden tijdens gebruik van immuunsuppressiva. (*Onder sommige omstandigheden bestaan er uitzonderingen op deze regel [o.a. voor BMR en varicella in specifieke gevallen], hiervoor kan overlegd worden met specialist op het gebied van vaccinaties*).

Bij patiënten met immunosuppressiva voor psoriasis wordt geadviseerd (levend verzwakte) vaccins altijd door een specialist op het gebied van vaccinaties/immunologie/travel diseases laten geven, met uitzondering van het jaarlijkse influenza vaccin; mogelijk zijn aanvullende maatregelen nodig (bijv. titercontrole bij gewone vaccins, maatregelen bij levend verzwakte vaccins). Gewone vaccins dienen bij voorkeur vóór start immunosuppressiva toegediend te worden.

Na een levend verzwakt vaccin, dient ten minste vier weken gewacht te worden met (her)start immunosuppressieve medicatie.

Pas op met levend verzwakte vaccinaties bij baby's/pasgeborenen van moeder met immunosuppressiva: bij adalimumab dient bijv. minimaal vijf maanden gewacht te worden voordat pasgeborene levend verzwakte vaccins mag ontvangen.

Tabel 48. Overzicht tijdsperiode tussen immunosuppressieve therapie en vaccinatie per geneesmiddel

Advies tijdsperiode tussen interruptie immunosuppressieve therapie en toediening levend verzwakte vaccins bij volwassenen	
Medicatie	Conclusie
Methotrexaat	Wacht 3 maanden (op basis van t1/2 is 1 maand voldoende, echter als het mogelijk is: wacht 3 maanden) [Bühler 2015, Kotton]
Etanercept	3 maanden*
Adalimumab Ustekinumab Infliximab Cyclosporine	3 maanden, Infliximab ≥ 6 maanden voor gelekoortsvaccinatie! [Bühler 2015, Kotton], Niet hiv-gerelateerde afweerstoornissen, Vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen]
Apremilast	Geen data; zekerheidshalve 3 maanden stoppen
Ixekizumab Secukinumab	Geen data; zekerheidshalve 3 maanden stoppen
Topicale corticosteroïden/lage-dosis systemische corticosteroïden	Geen restricties
Fumaarzuur	Er is geen bekende contra-indicatie voor vaccinaties [Nast 2015] Op theoretische gronden (mogelijke immunosuppressieve effecten van fumaraten) raadt de werkgroep af levend verzwakte vaccins toe te dienen bij fumaraten-gebruik; zekerheidshalve 3 maanden stoppen.
Advies tijdsperiode tussen toediening levend verzwakte vaccins en herstart immuunsuppressieve therapie bij volwassenen	
Medicatie	Conclusie
Alle immuunsuppressie voor psoriasis	≥4 weken** [Bühler 2015, Kotton], Vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen, Ruben 2013.
* Geen data, gebaseerd op expert opinion en t1/2	
** Gele koorts zeker 4 weken wachten	

Referenties

- Bühler S, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14159.
- Kotton CN, et al. Chapter 8 Advising Travelers with Specific Needs Yellow Book (<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/advising-travelers-with-specific-needs/immunocompromised-travelers#5041>)
- Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015.
- Niet hiv-gerelateerde afweerstoornissen; Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing februari 2012.
- Ruben LG, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *CID* 2014;58 (1 February).
- Vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen, De Hoge Gezondheidsraad België.

Zwangerschap (2017)

Zwangerschapswens, zwangerschap, borstvoeding en behandeling met biologics

D.M.W. Balak, H.B. Thio, G.E. van der Kraaij, Ph.I. Spuls

Uitgangsvragen zwangerschap

- Hoe lang moet een vrouwelijke patiënt na staken van een biologic wachten om zwanger te geraken?
- Is er een voorkeur voor een biologic bij vrouwelijke patiënten die zwanger willen worden en ook willen / moeten starten met een biologic?

Inleiding

In geval van een zwangerschapswens in de nabije toekomst is de belangrijkste overweging om de risico's te minimaliseren. Zowel de behandelaar als de patiënt moeten gezamenlijk het risico op exacerbatie van psoriasis en een eventuele artritis psoriatica afwegen tegen de risico's van het starten of voortzetten van een biologic behandeling op het zwanger worden, de zwangerschap en het ongeboren kind. Ook na de bevalling kunnen biologics door eerdere doorgifte via de placenta leiden tot significante en langdurige neonatale immunosuppressie. Tijdens de zwangerschap verbetert door hormonale invloeden psoriasis bij circa 55% van de patiënten, terwijl 23% een exacerbatie ontwikkelt tijdens de zwangerschap. [Murase 2005] Echter, postpartum zijn er meer patiënten met een psoriasisexacerbatie. [Murase 2005] Daarnaast heeft psoriasis waarschijnlijk een invloed op zwangerschapsuitkomsten, onafhankelijk van behandeling. In een kleine studie onder 162 zwangerschappen was psoriasis na correctie van confounders geassocieerd met prematuriteit en een laag geboortegewicht. [Lima 2012]

Ter beantwoording van bovengenoemde uitgangsvragen werd gebruikgemaakt van gegevens afkomstig van de SmPC teksten van de biologics, wetenschappelijke richtlijnen waaronder de EDF- guideline psoriasis [Richtlijn verantwoord gebruik van biologics, versie 2011], de richtlijn verantwoord gebruik van biologics (versie januari 2011) en de European League Against Rheumatism standpunt (versie 2016), systematische reviews en narratieve reviews. Goed gecontroleerde studies naar de effecten van biologics op fertiliteit, zwangerschap en borstvoeding zijn vooralsnog niet voorhanden. De beschikbare gegevens zijn derhalve beperkt. De aanbevelingen zijn gebaseerd op gegevens afkomstig van toxiciteitsstudies in dieren, farmacologische studies en casuïstiek uit de dagelijkse praktijk en registers. [Richtlijn verantwoord gebruik van biologics, versie 2011]

Literatuurbespreking

Er zijn enkele reviews beschikbaar omtrent de effecten van psoriasisbehandelingen op zwangerschap. Bae et al. beschreven in een review 38 studies uit de periode 1947-2011; de kwaliteit van de geïncludeerde studies varieerde van level IV tot level Ib. [Bae 2012] Een narratieve review uit 2014 beschreef de effecten van verschillende dermatologische behandelingen op zwangerschap en lactatie. [Murase 2014] Yiu et al. beoordeelden in een review uit 2014 specifiek de invloed van biologics op zwangerschapsuitkomsten en congenitale malformaties. [Yiu 2014]

In toxicologische dierstudies zijn voor de anti-TNF-alfa biologics etanercept, infliximab en adalimumab geen aanwijzingen gevonden voor teratogene of embryotoxische effecten. [Yiu 2014] In een review van rapportages van de Food and Drug Administration (FDA) werd mogelijk een verhoogd risico op het VACTERL-syndroom (vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, limb abnormalities) [Carter 2009] vastgesteld, maar de conclusies van deze rapportage waren gebaseerd op onjuiste definities en vaststelling. [Crijns 2011, Murase 2014] De huidige consensus is dat het gebruik van anti-TNF-alfa biologics niet geassocieerd is met een verhoogd risico op dergelijke

afwijkingen. [Winger (a) 2009] Voor secukinumab zijn er geen gegevens beschikbaar omtrent zwangerschap/lactatie.

In de Britse Society for Rheumatology Biologics Registers (BSRBR)-register werd bij 130 zwangerschappen in patiënten met reumatoïde artritis een verhoogd risico op spontane abortus gevonden in geval van anti-TNF-alfa biologic gebruik in het eerste trimester. Het percentage met een spontane abortus lag hoger voor patiënten met gelijktijdig gebruik van methotrexaat of leflunomide (33%) dan voor anti-TNF-alfa biologic monotherapie (24%) en voor de controlegroep zonder blootstelling aan een anti-TNF-alfa biologic (10%). [Verstappen 2011] In een cohort van 187 zwangerschappen van patiënten met inflammatoire darmziekten was anti-TNF-alfa-behandeling niet meer geassocieerd met ongunstige uitkomsten, complicaties, congenitale malformaties, laag geboortegewicht of miskramen ten opzichte van blootstelling aan thiopurinebehandeling (respectievelijk 35% vs. 32%). [Casanova 2013] Adalimumab wordt zelfs gebruikt als onderdeel van ivf-protocollen ter behandeling van immuungemedieerde subfertiliteit, zonder een verhoogd risico op geboortedefecten. [Winger (b) 2009]

In de Crohn's Therapy Resource Evaluation Assessment (TREAT)-database werd bij 142 zwangerschappen geen toename in miskramen of neonatale complicaties gezien na blootstelling aan infliximab. [Lichtenstein 2012] Een systematische review aangaande 472 zwangerschappen bij patiënten met inflammatoire darmziekten behandeld met infliximab, adalimumab of certolizomab vond vergelijkbare risico's op congenitale afwijkingen en spontane abortus vergeleken met de normale populatie. [Marchioni 2013]

The Organisation of Teratology Information Services (OTIS) vergeleek de uitkomsten van 38 prospectieve en 133 retrospectieve uitkomsten van intra-uteriene blootstelling aan adalimumab en vond vergelijkbare resultaten vergeleken met de normale populatie. [Yiu 2014]

Ustekinumab had geen nadelige effecten op foetale ontwikkeling of het pre- en postnatale immuunsysteem in toxicologisch onderzoek in primaten. [Martin 2010] Er zijn slechts enkele casereports beschikbaar omtrent het gebruik van ustekinumab in de zwangerschap; naast normale uitkomsten werd één casus beschreven van een spontane abortus bij een patiënte die ook fors rookte. [Yiu 2014] Momenteel is er weinig bewijskracht voorhanden om conclusies te trekken over de veiligheid van ustekinumab in de zwangerschap.

Farmacologische gegevens

Er zijn enkele farmacologische studies beschikbaar omtrent foetale blootstelling bij matернаal gebruik van anti-TNF-alfa biologics. Immunoglobuline G wordt vanaf week 16 tot aan het derde trimester actief getransporteerd naar de foetus ter versterking van het foetale immuunsysteem. Monoclonale IgG-antilichamen kunnen via dezelfde route worden getransporteerd naar de foetus. De infliximabconcentratie in de navelstreng is driemaal hoger dan in het maternale bloed. [Zelinkova 2013] Er zijn meerdere publicaties met casereports beschikbaar betreffende het gebruik van ustekinumab, naast vijf normale uitkomsten werd één spontane abortus beschreven: waarin een kind, dat intra-uterien was blootgesteld aan infliximab, op drie maanden oude leeftijd overleed aan een gedissemineerde mycobacteriële infectie volgend op een Bacillus Calmette-Gueurin (BCG)-vaccinatie. Ook adalimumab kan actief worden getransporteerd via de placenta. [Yiu 2014] Etanercept ondergaat als fusie-eiwit geen actief transport en heeft daardoor in mindere mate doorgang tot de placenta. Daarnaast heeft etanercept een kortere halfwaardetijd, waardoor er minder langdurig neonatale immunosuppressie is. Concentraties van etanercept in navelstrengbloed is 1 / 30 tot 1 / 14 ten opzichte van de concentratie in matернаal bloed. [Berthelsen 2010, Murashima 2009, Yiu 2014]

Er is geen bewijskracht voor abortieve of teratogene effecten van anti-TNF-alfa biologics. De neonatale immunosuppressieve effecten van biologics kunnen voorkomen worden door het gebruik van IgG-antilichamen, zoals infliximab en adalimumab, te stoppen in het laatste trimester. Etanercept heeft mogelijk in het laatste trimester minder nadelige effecten op het

foetale immuunsysteem door een kortere halfwaardetijd en een lagere placentaire passage. Gebruik van anti-TNF-alfa biologics gedurende het eerste en tweede trimester lijkt relatief veilig te zijn. [Götestam Skorpén 2016] Neonaten die blootgesteld zijn aan anti-TNF-alfa biologics in het derde trimester moeten geen levend verzwakte vaccinaties ontvangen gedurende de eerste zes maanden na de geboorte. [Götestam Skorpén 2016] Ustekinumab bleek persistent aanwezig tot 120 dagen in foetaal bloed. Gezien de persistente aanwezigheid van ustekinumab in foetaal bloed, moet er rekening gehouden worden met eventuele immunosuppressie.

Borstvoeding

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de effecten van maternaal gebruik van anti-TNF-alfa biologics op borstvoeding. De aanwezigheid van biologics in borstvoeding is aangetoond, maar het is onduidelijk in hoeverre biologics opgenomen kunnen worden in de gastro-intestinale tractus van de zuigeling. [Yiu 2014] Wegens het mogelijke risico op immunosuppressie wordt vrouwen behandeld met een anti-TNF-alfa biologic ontraden om borstvoeding te geven. [Yiu 2014] Er is voor ustekinumab en secukinumab voorsnog onvoldoende bewijs om aanbevelingen te formuleren omtrent borstvoeding.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de effecten van maternaal gebruik van anti-TNF-alfa biologics op borstvoeding. [Flint 2016, Götestam 2016] De aanwezigheid van biologics in borstvoeding is aangetoond, maar het is onduidelijk in hoeverre biologics opgenomen kunnen worden in de gastro-intestinale tractus van de zuigeling. [Yiu 2014] Op basis van beperkte data worden vrouwen behandeld met een anti-TNF-alfa biologic niet afgeraden om borstvoeding te geven. Er is voor ustekinumab en secukinumab voorsnog onvoldoende bewijs om aanbevelingen te formuleren omtrent borstvoeding.

Paternaal gebruik

Er zijn geen aanwijzingen dat paternaal gebruik van een anti-TNF-alfa biologic leidt tot teratogene effecten of nadelige effecten op de fertiliteit. [Yiu 2014] Infliximab lijkt de kwaliteit (zowel motiliteit en volume) van het sperma te verbeteren. Drie caseseries (n = 24) onderzochten de effecten van paternaal gebruik van infliximab op de gezondheid van het kind. Er werd geen associatie gevonden tussen paternaal gebruik van infliximab en het optreden van spontane abortus, premature geboorte of congenitale abnormaliteiten. Gezien de beperkte literatuur wordt aangeraden om paternaal gebruik van biologics toch te vermijden bij een actieve kinderwens. De beschikbare gegevens zijn echter beperkt. Voor mannen die kinderen willen verwekken lijken er geen contra-indicaties te zijn voor een anti-TNF-alfa biologic. Er zijn geen gegevens beschikbaar omtrent paternaal gebruik van ustekinumab en secukinumab.

Tabel 49. Overzicht van biologics en apremilast op zwangerschapswens, zwangerschap en borstvoeding

	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Ustekinumab	Secukinumab	Apremilast*
Minimale periode na staken behandeling zwangerschap voorkomen	6 maanden	5 maanden	3 weken	15 weken	20 weken	28 dagen (advies Celgene)
Toediening gedurende zwangerschap	Niet aanbevolen	Niet aanbevolen	Niet aanbevolen. Voor vrouwen met een kinderwens met een ernstige psoriasis, waarbij een biologic geïndiceerd is en de voordelen opwegen tegen de nadelen, zou eventueel overwogen kunnen	Niet aanbevolen	Niet aanbevolen	Niet aanbevolen

			worden om te starten met etanercept			
Borstvoeding	Niet aanbevolen	Niet aanbevolen	Niet aanbevolen	Niet aanbevolen	Niet aanbevolen	Niet aanbevolen
Kinderwens bij de man**	Niet afgeraden op basis van beperkte data	Niet afgeraden op basis van beperkte data	Niet afgeraden op basis van beperkte data	Afgeraden wegens gebrek aan data	Afgeraden wegens gebrek aan data	Afgeraden wegens gebrek aan data
Overzicht geraadpleegde bronnen voor anticonceptie en kindwens bij de man						
Anticonceptie	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Ustekinumab	Secukinumab	Apremilast*
SmPC tekst	Tijdens en tot ten minste 6 maanden na de laatste behandeling	Tijdens behandeling en ten minste vijf maanden na de laatste Humira behandeling	Tijdens behandeling met Enbrel en gedurende drie weken na het stoppen van de behandeling	Tijdens de behandeling en gedurende ten minste 15 weken na de behandeling	Tijdens de behandeling en gedurende ten minste 20 weken na de behandeling	Tijdens de behandeling; Zwangerschap is impliciet genoemd als contra-indicatie
Kinderwens bij de man**	Niet afgeraden op basis van beperkte data	Niet afgeraden op basis van beperkte data	Niet afgeraden op basis van beperkte data	Afgeraden wegens gebrek aan data	Afgeraden wegens gebrek aan data	Afgeraden wegens gebrek aan data
Farmacotherapeutisch Kompas	Wordt niet vermeld	Wordt niet vermeld	Wordt niet vermeld	Wordt niet vermeld	Wordt niet vermeld	Wordt niet vermeld
SmPC tekst	Er zijn onvoldoende preklinische data om conclusies over de effecten van infliximab op vruchtbaarheid en algemene voortplantingswerking te trekken	Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de invloed van adalimumab op de vruchtbaarheid	Preklinische gegevens over perin- en postnatale toxiciteit van etanercept en effecten van etanercept op vruchtbaarheid en algemene voortplantingsprestatie zijn niet beschikbaar.	Het effect van ustekinumab op de vruchtbaarheid bij de mens werd nog niet geëvalueerd	Het effect van secukinumab op de vruchtbaarheid bij mensen is niet beoordeeld.	Geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de vruchtbaarheid bij de mens
Yiu 2014	No evidence of teratogenicity. May improve fertility. Reassurance in cases postconception	No evidence of teratogenicity. May improve fertility. Reassurance in cases postconception	No evidence of teratogenicity. May improve fertility. Reassurance in cases postconception	Contra-indicated due to lack of evidence	Wordt niet vermeld	Wordt niet vermeld
Grunewald 2015	Mogelijk	Mogelijk	Mogelijk	Geen data	Wordt niet vermeld	Wordt niet vermeld
Flint 2016	Compatible with paternal exposure (limited evidence)	Compatible with paternal exposure (limited evidence)	Compatible with paternal exposure (limited evidence)	Wordt niet vermeld	Wordt niet vermeld	Wordt niet vermeld

Bronnen: [SmPC teksten, FK, EDF- guideline psoriasis 2015, Yiu 2014]

*Apremilast is geen biologic, maar een small molecule inhibitor of PDE4.

** zie ook [Garritsen 2017]

Overzicht per biologic

Infliximab (zie ook SmPC tekst)

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen en moeten dit voortzetten tot ten minste zes maanden na de laatste behandeling met infliximab.

Zwangerschap

Het relatief klein aantal (ongeveer 450) van prospectief verzamelde, aan infliximab blootgestelde zwangerschappen met bekende uitkomsten, waaronder een beperkt aantal (ongeveer 230) blootgesteld tijdens het eerste trimester, wijst niet op onverwachte effecten op het resultaat van de zwangerschap. Aangezien infliximab TNF-alfa remt, kan de toediening van infliximab gedurende de zwangerschap de normale immuunreacties van de pasgeborene aantasten.

In een toxiciteitsonderzoek naar de ontwikkeling dat uitgevoerd werd op muizen, waarbij een analoge antistof werd gebruikt die de functionele activiteit van muis-TNF-alfa selectief remt, was er geen aanwijzing van zwangerschapstoxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit. De beschikbare klinische ervaring is te beperkt om een risico uit te sluiten; de toediening van infliximab wordt daarom afgeraden. Infliximab passeert de placenta en is bij zuigelingen tot zes maanden na de geboorte in het serum gedetecteerd. Na in-uteroblootstelling aan infliximab kunnen zuigelingen een verhoogd risico hebben op een infectie, waaronder een ernstige gedissemineerde infectie die fataal kan worden. Toediening van levend verzwakte vaccins (bijv. het BCG-vaccin) aan zuigelingen die in utero aan infliximab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende ten minste zes maanden na de geboorte. Daarnaast zijn ook gevallen van agranulocytose gemeld.

Adalimumab (zie ook SmPC tekst)

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen en moeten dit voortzetten tot ten minste vijf maanden na de laatste behandeling met adalimumab.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van adalimumab bij zwangere vrouwen. Bij een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij apen waren er geen aanwijzingen voor maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar over de postnatale toxiciteit van adalimumab. Doordat adalimumab remmend werkt op TNF-alfa, kan toediening van het middel tijdens de zwangerschap invloed hebben op de normale immuunresponsen bij de pasgeborene. Toediening van adalimumab tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen. Adalimumab kan de placenta passeren naar het serum van kinderen van vrouwen die tijdens hun zwangerschap met adalimumab worden behandeld. Als gevolg hiervan kunnen deze kinderen een verhoogd risico op infectie hebben. Toediening van levend verzwakte vaccins aan zuigelingen die in utero aan adalimumab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen voor vijf maanden na de laatste injectie van de moeder tijdens de zwangerschap.

Etanercept (zie ook SmPC tekst)

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen en moeten dit voortzetten tot ten minste drie weken na de laatste behandeling met etanercept.

Zwangerschap

Toxiciteitstudies die zijn uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen tekenen van schade aangebracht aan de foetus of aan de neonatale rat als gevolg van etanercept. Een hoger percentage ernstige geboortefwijkingen werd waargenomen in een observationele studie die zwangerschappen vergeleek waarin de vrouw in het eerste trimester was blootgesteld aan etanercept, met zwangerschappen waarin de vrouw niet was blootgesteld aan etanercept of andere TNF-alfa-antagonisten (aangepaste oddsratio 2,4, 95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,0-5,5). De typen ernstige geboortefwijkingen kwamen overeen met de meest gemelde in de algemene populatie en er is geen specifiek patroon van afwijkingen geconstateerd. Er werd geen verandering waargenomen in de mate van voorkomen van miskramen, doodgeboorten of kleine misvormingen. Het gebruik van etanercept wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Etanercept passeert de placenta en is gedetecteerd in het serum van zuigelingen van vrouwelijke patiënten behandeld met etanercept tijdens de zwangerschap. De klinische impact hiervan is onbekend. Bij zuigelingen kan het risico op infectie echter verhoogd zijn. Toediening van levend verzwakte vaccins aan zuigelingen gedurende zestien weken nadat de moeder de laatste dosis etanercept toegediend heeft gekregen, wordt over het algemeen niet aanbevolen.

Ustekinumab (zie ook SmPC tekst)

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen en moeten dit voortzetten tot ten minste vijftien weken na de laatste behandeling met ustekinumab.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van ustekinumab bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo / de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Als voorzorgsmaatregel wordt geadviseerd om het gebruik van ustekinumab tijdens de zwangerschap vermijden

Secukinumab (zie ook SmPC tekst)

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen en moeten dit voortzetten tot ten minste twintig weken na de laatste behandeling met secukinumab.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van secukinumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, embryonale / foetale ontwikkeling, baring of postnatale ontwikkeling. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van secukinumab te vermijden tijdens de zwangerschap.

Apremilast (zie ook SmPC tekst)

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Apremilast is geen biologic, maar een small molecule inhibitor. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen en moeten dit voortzetten tot ten minste vier weken na de laatste behandeling met apremilast

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van apremilast bij zwangere vrouwen. Apremilast is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Effecten van apremilast op de zwangerschap waren onder meer embryo-foetale sterfte bij muizen en apen, en een verminderd foetaal

gewicht en vertraagde ossificatie bij muizen met doses die hoger waren dan de momenteel aanbevolen hoogste humane dosis. Dergelijke effecten werden niet waargenomen wanneer de blootstelling bij dieren 1,3 maal de klinische blootstelling was.

Aanbevelingen

De termijn hoe lang een vrouwelijke patiënt moet wachten om na staken van een biologisch zwanger te geraken is afhankelijk van de halfwaardetijd van de betreffende biologische (zie Tabel 49).	↑*
Voor vrouwen met een kinderwens of die zwanger zijn met een ernstige psoriasis, waarbij een biologisch geïndiceerd is en de voordelen opwegen tegen de nadelen, zou eventueel overwogen kunnen worden om een biologisch te starten of te continueren.	↑*
Mogelijk is er een lichte voorkeur in bovengenoemde situaties voor etanercept in verband met de korte halfwaardetijd en de relatief geringe transplacentaire passage naar de foetus.	↑*
Het wordt geadviseerd om biologics, met name van het type IgG-antilichamen zoals infliximab en adalimumab, te stoppen voor het einde van het tweede trimester om het risico op neonatale immunosuppressie via transplacentaire passage te minimaliseren.	↑*
Zwangerschap van een vrouw die behandeld wordt met een biologisch vereist een multidisciplinaire aanpak. Zwangerschapsbegeleiding door een gynaecoloog is geadviseerd.	↑*
In verband met mogelijke immunosuppressie wordt geadviseerd om toediening van levend verzwakte vaccinaties en BCG-vaccinaties uit te stellen tot zes maanden na de geboorte bij neonaten, die in utero blootgesteld zijn aan biologics met name in het derde trimester.	↑*
Het wordt geadviseerd om biologische behandelingen voor zwangere patiënten in een academisch centrum te laten plaatsvinden. Gegevens omtrent de zwangerschap dienen bij voorkeur in een register bijgehouden te worden.	↑*

* Sterkte van de aanbeveling.

Referenties

- Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(3):459-77.
- Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(11):2225-7.
- Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009;36(3):635-41.
- Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(3):433-40.
- Crijns HJ, Jentink J, Garne E, et al. The distribution of congenital anomalies within the VACTERL association among tumor necrosis factor antagonist-exposed pregnancies is similar to the general population. *J Rheumatol* 2011;38(9):1871-4.

- Farmacotherapeutisch Kompas.
- Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(9):1693-7.
- Garritsen FM, van den Broek MPH, van Zuilen AD, Fidler HH, de Bruin-Weller MS, Spuls PI. Pregnancy and fetal outcomes after paternal exposure to azathioprine, methotrexate or mycophenolic acid: a critically appraised topic (CAT); *Br J Dermatol.* 2017 Apr;176(4):866-877.
- Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):795-810.
- Grunewald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Apr;13(4):277-89; quiz 290.
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1409-22.
- Lima XT, Janakiraman V, Hughes MD, Kimball AB. The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol* 2012;132(1):85-91.
- Marchionni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19(17):2591-602.
- Martin PL, Sachs C, Imai N, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12 / 23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010;89(5):351-63.
- Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009;68(11):1793-4.
- Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol* 2005;141(5):601-6.
- Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(3):401 e1-14; quiz 15.
- Richtlijn verantwoord gebruik van biologicals; versie januari 2011.
- SmPC tekst.
- Verstappen SM, King Y, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL, Bsrbr Control Centre Consortium BSRBR. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):823-6.
- Winger (a) EE, Reed JL. Was risk properly assessed in Carter, et al's safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy? *J Rheumatol* 2009;36(9):2122; author reply 3.
- Winger (b) EE, Reed JL, Ashoush S, Ahuja S, El-Toukhy T, Taranissi M. Treatment with adalimumab (Humira) and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol* 2009;61(2):113-20.
- Yiu ZZ, Griffiths CE, Warren RB. Safety of biological therapies for psoriasis: effects on reproductive potential and outcomes in male and female patients. *Br J Dermatol* 2014;171(3):485-91.
- Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(3):318-21.

Psoriasis bij kinderen (2017)

M.M.B. Seyger

Uitgangsvragen psoriasis bij kinderen

- Wat is de effectiviteit van behandeling (uitgedrukt in percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ($\geq 90\%$), het percentage met partiële remissie ($\geq 75\%$) (en / of remissieduur en / of percentages verbetering uitgedrukt in PASI, 'global severity', 'body surface area', 'clearance') bij kinderen met alle vormen van psoriasis, maar vooral het chronisch plaque type psoriasis, met;
 - topicale therapie
 - lichttherapie inclusief Re-PUVA en Re-UVB en laser
 - MTX
 - fumaraten
 - acitretine
 - ciclosporine
 - biologics.

- Wat zijn de bijwerkingen en wat is de veiligheid op de lange termijn van de behandeling bij kinderen met (het chronisch plaque type) psoriasis met
 - topicale therapie
 - lichttherapie inclusief Re-PUVA en Re-UVB en laser
 - MTX
 - fumaraten
 - acitretine
 - ciclosporine
 - biologics.

Inleiding

Een aanvang van psoriasis in de jeugd is relatief gewoon. Daarom is kennis over therapeutische opties bij juveniele psoriasis belangrijk. Psoriasis neemt 4% van de dermatosen bij kinderen onder de 16 jaar in Noord-Amerika en Europa voor haar rekening, [Beylot 1979] maar de prevalentie in verschillende werelddelen kan variëren. [Farber 1999]

Bij de beantwoording van de uitgangsvragen is gebruikgemaakt van het systematische review Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review van De Jager et al. [de Jager (a) 2010] In dit review is de literatuur tot en met september 2008 bestudeerd. Voor de update van de richtlijn is gebruikgemaakt van een artikel van Van Geel voor de systemische behandelingen bij kinderen met psoriasis. [Van Geel (a) 2015] Daarnaast is de medische literatuur gescreend van 2008 tot eind 2015 naar evidence over alle topicale behandelingen en lichttherapie, en is voor de systemische behandelingen de literatuur van 2014 en 2015 gescreend, om een zo goed mogelijk up to date overzicht te geven. Er werd gezocht in PubMed, Embase en de Cochrane Controlled Clinical Trial Register met als zoektermen "Psoriasis", "child" en "treatment" (inclusief alle mogelijke synoniemen en antipsoriatische behandelingen [generieke namen en merknamen]). Omdat de beschikbare literatuur over juveniele psoriasis beperkt is, werd alle beschikbare literatuur bekeken, inclusief casereports, caseseries, retrospectieve studies, open-label trials en randomized controlled trails, over alle verschillende types kinderpsoriasis (bijv. plaque, guttata en pustuleuze psoriasis). Exclusie criteria waren een onduidelijke uitkomst maat, leeftijd boven 18 jaar, antipsoriatische combinatietherapieën (behalve laag potente corticosteroïden) en studies over artritis psoriatica. Studies waar kinderen en volwassenen beschreven werden, mochten alleen geïnccludeerd worden als de kinderdata apart geëxtraheerd konden worden. In tegenstelling tot de andere hoofdstukken in deze richtlijn, is het hoofdstuk 'Psoriasis bij kinderen' nog volgens de oude methode (EBRO) gedaan, en niet volgens de GRADE-methodiek.

Men dient zich te realiseren dat veel medicatie, genoemd in onderstaand hoofdstuk, niet geregistreerd is voor kinderen, en derhalve valt onder off-labelgebruik van geneesmiddelen. Uitzondering hierop zijn de biologics etanercept (vanaf 6 jaar), adalimumab (vanaf 4 jaar), en ustekinumab (vanaf 12 jaar).

Het CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) en IGZ (Inspectie voor gezondheidszorg) hebben een standpunt uitgegeven waarin vermeld wordt dat off-label voorschrijven niet bezwaarlijk is, mits het verantwoord gebeurt. Verantwoord off-label voorschrijven kan worden vertaald als het voorschrijven van een geneesmiddel voor een indicatie en / of leeftijdsgroep waar wel wetenschappelijk bewijs aanwezig is maar niet is beoordeeld door registratieautoriteiten zoals het CBG. Bij de arts berust een informatieplicht. Deze is verplicht de patiënt voor te lichten over voor- en nadelen van off-labelbehandeling.

Topicale corticosteroiden

Effectiviteit

Er werden vier studies geïncludeerd. Herz et al. (mate van bewijs C) publiceerde een open-labelstudie over de behandeling met halobetasolcrème 0,05% (niet verkrijgbaar in Nederland) twee keer daags in elf patiënten (5-15 jaar) gediagnosticeerd met plaque psoriasis. [Herz 1991] In 72,7% van de patiënten verdwenen de laesies na twee weken behandeling.

Een randomized controlled trial door Kimball et al. (bewijskracht C) bij kinderen met plaque psoriasis liet succes van de behandeling in twee van de acht (25%) patiënten zien (12-17 jaar) na twee weken behandeling met een clobetasol propionaat emulsie 0,05% formule twee keer daags geapliceerd. [Kimball 2008] Succes van behandeling werd bereikt wanneer erytheem, induratie en dikte van de laesie minimaal of afwezig waren, daarbij moest de statische PhGA 'clear' of 'minimal' zijn. Het is vermeldenswaardig dat deze data van een subgroepanalyse komen met een 'controlegroep' van maar één patiënt. Vanwege deze reden en vanwege het lage aantal geïncludeerde kinderen is de mate van bewijs naar beneden gebracht naar C. Twee casereports (mate van bewijs D) beschrijven respectievelijk het gebruik van hydrocortison 1% zalf bij een tweejarig kind met pustuleuze psoriasis waarbij remissie door deze applicatie werd bereikt, [Feicht 1982] en het gebruik van een laag potent corticosteroid gedurende twee weken bij een tien weken oude baby met psoriasis in de luierstreek, waarbij bijna complete remissie werd bereikt. [Kamer 2012]

Bijwerkingen

In twee van de geïncludeerde studies (halobetasolcrème 0,05% en clobetasolpropionaat emulsie 0,05%) werden er bijwerkingen genoemd. Milde huidatrofie, erytheem en depigmentatie werden beschreven na een behandelperiode van twee weken. [Herz 1991, Kimball 2008] Branderigheid op de applicatieplaats werd eveneens genoemd. [Herz 1991]

Conclusies

Niveau 3	Halobetasolcrème 0,05% (niet verkrijgbaar in Nederland) en clobetasolpropionaat emulsie 0,05% twee keer daags gedurende twee weken lijken effectieve behandelingen voor kinderpsoriasis te zijn. Gerapporteerde bijwerkingen in de behandelperiode waren relatief mild. <i>Feicht 1982, Herz 1991, Kamer 2012, Kimbal 2008</i>
----------	---

Overwegingen

De gepubliceerde literatuur over het gebruik van topicale corticosteroiden bij juveniele psoriasis is zeer beperkt. Het aantal patiënten dat behandeld is, is klein, en de behandelingsperiode kort. Daarnaast zijn verschillende bases gebruikt. Toch verdienen de locale corticosteroiden een belangrijke plaats in de behandeling van juveniele psoriasis.

Gestreefd moet worden naar een behandeling met een zo laag mogelijke klasse corticosteroïd, maar inductietherapie met een hogere klasse is vaak noodzakelijk. In de praktijk blijkt monotherapie vaak niet toereikend. Omdat angst voor corticosteroïden de therapietrouw van ouders en kinderen negatief kan beïnvloeden, acht de werkgroep het noodzakelijk dat deze mogelijke corticofobie met ouders en kinderen wordt besproken en hiermee hopelijk kan worden weggenomen. Als onderhoudsbehandeling wordt indien mogelijk een combinatie van een vitamine D-analoog met een klasse 2-corticosteroïd geadviseerd (beide als monotherapie, dus in een intermitterend schema, zie verder hoofdstuk 'Psoriasis bij kinderen/Combinatiepreparaat').

Aanbevelingen

Topicale corticosteroïden zijn zinvol in de behandeling van juveniele psoriasis. Het verdient aanbeveling klasse 2-3-corticosteroïden te gebruiken.

Vitamine D3 en -analogen

Er zijn de laatste jaren geen nieuwe studies beschreven over het gebruik van vitamine D-preparaten bij kinderen met psoriasis. Vandaar dat de onderstaande tekst identiek is aan de oude richtlijn.

Effectiviteit

Oranje et al. (mate van bewijs A2) verrichtten een gerandomiseerde, dubbelblinde studie in 81 patiënten met plaque psoriasis in de leeftijd van 2 tot 14 jaar. [Oranje 1997] Calcipotriol 50 µg / g werd 2 dd gegeven gedurende 8 weken. De onderzoekers rapporteerden een afname van 52% van de PASI-score in de vitamine D-groep (n = 43) versus 37,1% afname in de placebo groep (n = 34). Het verschil was niet statistisch significant. In week 8 werd er ook een PGA verricht. In de behandelgroep werd er 'complete respons' gezien in 16% van de patiënten en 'aanmerkelijke verbetering' in 44%. In de placebogroep waren er geen patiënten die een 'complete respons' bereikten en 44% van de patiënten werd geclassificeerd als 'aanmerkelijke verbetering'. Verschillen in de morfologie waren statistisch significant ten gunste van de actieve behandelgroep wat betreft roodheid en schilfering, maar niet voor dikte. Verscheidene andere studies (twee casereport en vier open-labelstudies) (leeftijd zes maanden tot vijftien jaar) lieten een positief effect zien van calcipotriolbehandeling op psoriatische laesies (vooral plaque psoriasis) met een geschatte uitkomst van complete respons of aanmerkelijke verbetering in minstens 65% van de patiënten. [Brune 2007, Van Geel 2014, Perez 1994, Perez 1995, Saggese 1993, Steele 2005]

Calcitriolzalf (3 µg/ g) werd gedurende één maand één keer daags aangebracht in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie (bewijskracht B), die een residuaal mild erytheem bij alle tien patiënten (5-17 jaar) met plaque psoriasis liet zien. [Oranje 1997] Perez et al. verrichtten een calcitriolstudie waarbij het eerste deel placebogecontroleerd was en het tweede deel open-label. [Perez 1995] Dezelfde vier patiënten (13-17 jaar) met plaque psoriasis namen deel aan beide studies. In het eerste deel van de studie, dat twee maanden duurde, was er een significante afname van de totale ernstscore (voor erytheem, induratie en schilfering) van een laesie als calcitriol 1 dd werd toegepast vergeleken met placebo. De totale ernstscore (met een bereik van 0-9) verminderde van 6,0 naar 2,5 in de actieve behandelgroep, in tegenstelling tot de score in de placebogroep die daalde van 6,0 naar 5,8. In het tweede deel van de studie werd er een gemiddelde PASI-afname van 94% gezien na achttien maanden behandeling in de open-labelperiode.

Bijwerkingen

Irritatieve reacties werden gezien in vier van de calcitriolstudies. [Darley 1996, Oranje 1997, Park 1999, Patrizi 1997] Middelmatige jeuk werd gezien in twee studies. [Fabrizi 1997, Park 1999] In totaal stopten 8 van de 98 deelnemers, aan de studies waarin uitval werd beschreven, met de behandeling vanwege bijwerkingen. In twee studies werden geen

bijwerkingen gemeld. [Perez 1994, Saggese 1993] De twee overgebleven studies noemden geen bijwerkingen. [Choi 2000, Travis 2001]

Conclusies

Niveau 3	Calcipotriol is een effectieve, redelijk tot goed getolereerde behandeloptie voor het plaque type juveniele psoriasis. Bijwerkingen zijn mild. <i>Oranje 1997</i>
Niveau 3	Calcitriol lijkt een effectieve behandeling voor juveniele psoriasis te zijn met milde bijwerkingen. <i>Perez 1995</i>

Overwegingen

Zowel calcitriol als calcipotriol zijn niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen. In Nederland is calcipotriol niet meer als monotherapie verkrijgbaar.

Aanbevelingen

Gezien de effectiviteit en het gunstige bijwerkingprofiel van vitamine D3 en -analogen (met name calcipotriol), zijn deze eerste keuze voor een onderhoudsbehandeling van juveniele psoriasis. Een combinatie met klasse 2-3-corticosteroiden wordt aanbevolen.

Combinatiepreparaat calcipotriol en bètamethasondipropionaat

Effectiviteit

De effectiviteit van dit combinatiepreparaat wordt beschreven in 3 studies (bewijskracht C). [Gooderham 2014, Oostveen 2015, Van Geel 2014] In een daily clinical practice studie werden 73 kinderen met plaque psoriasis gemiddeld gedurende 35 weken behandeld met calcipotriol / bètamethasondipropionaatzalf. De eerste 4 weken werden zij dagelijks behandeld, daarna maximaal 4 dagen per week. Na 12 weken daalde de PASI met 15.4%, en dit effect bleef gelijk, ook na 24 weken behandeling. [Van Geel 2014] Een fase II-openlabel multicenter trial beschrijft het dagelijks gebruik van calcipotriol / bètamethasondipropionaatgel voor de behandeling van matig tot ernstige psoriasis van de hoofdhuid bij 78 patiënten gedurende 8 weken. Bij 85% van de kinderen werd een investigator's global assessment (IGA) van 'clear' tot 'almost clear' gerapporteerd. [Gooderham 2014] De effectiviteit van de gel werd eveneens beschreven in een daily clinical practice studie bij 73 kinderen met psoriasis capitis. De eerste 2 weken werd de gel dagelijks gebruikt, daarna maximaal 3 keer per week. Na 12 weken werd een redelijke verbetering in de Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) gezien. Ook na 48 weken gebruik bleef dit effect vergelijkbaar. [Oostveen 2105]

Bijwerkingen

In de fase II-trial werden bijwerkingen beschreven bij 35% van de patiënten. Dit betrof met name hoofdpijn en bovensteluchtweginfecties. Er werd bij deze kinderen geen hypercalciëmie beschreven. [Gooderham 2014] In de beide andere studies wordt bij zeven patiënten striae geconstateerd, die mogelijk gerelateerd zijn aan het gebruik van calcipotriol / bètamethasondipropionaat. [van Geel 2014, Oostveen 2015]

Conclusies

Niveau 3	Calcipotriol / bètamethasondipropionaat is een effectieve behandeloptie voor het plaque type juveniele psoriasis. De bijwerkingen zijn doorgaans mild van aard, maar het voorkomen van striae is beschreven. <i>van Geel 2014, Gooderham 2014, Oostveen 2015</i>
----------	---

Overwegingen

De beschreven effectiviteit van calcipotriol / bètamethasondipropionaat in de drie bovengenoemde studies lijkt te wisselen. Men dient zich echter te realiseren dat in de studies van Oostveen en van Geel geen wash-out heeft plaatsgevonden waardoor de start-PASI relatief laag was. [Van Geel 2014, Oostveen 2015] Bovendien komen de effectiviteitsdata van deze twee studies uit de dagelijkse klinische praktijk, in tegenstelling tot het onderzoek van Gooderham, dat een klinische fase II-trial betreft. [Gooderman 2014] Op basis van bovengenoemde overwegingen is geconcludeerd dat het middel effectief is voor de behandeling van het plaque type psoriasis bij kinderen.

Aanbevelingen

Omdat het combinatiepreparaat calcipotriol / bètamethasondipropionaat een klasse 3-corticosteroïd bevat, wordt aanbevolen dit middel indien mogelijk, alleen als kortetermijntherapie te gebruiken (maximaal vier weken). Als onderhoudsbehandeling wordt een combinatie van een vitamine D-analoog met een klasse 2-corticosteroïd geadviseerd (beide als monotherapie). Indien onderhoudsbehandeling met calcipotriol / bètamethasondipropionaat gegeven het recalcitrante karakter van de psoriasis toch noodzakelijk is, wordt een intermitterend gebruik zeer sterk aanbevolen. Bovendien wordt aanbevolen een onderhoudsbehandeling met calcipotriol / bètamethasondipropionaat alleen te overwegen als het aangedane lichaamsoppervlak klein is.

Calcineurineremmers

Effectiviteit

In twee niet-gerandomiseerde klinische trials (bewijsklasse C) bestaande uit negentien patiënten in totaal, werd een behandeling van faciale en psoriasis inversa met twee keer daags tacrolimus 0,1% zalf geëvalueerd. [Brune 2007, Steele 2005] Alle patiënten lieten een complete respons na een behandelperiode van twee tot dertig dagen zien. Tacrolimus 0,1% is ook gebruikt in een casereport (6 jaar) (bewijsklasse D). [Clayton 2003] Hier ging de psoriasis in het gelaat compleet in remissie. Bij een meisje van acht jaar werd een snelle klinische remissie verkregen na gebruik van tacrolimus 0,03% zalf op een geköbnerde psoriasislaesie (bewijsklasse D). [Benoit 2013] De twee andere studies waren casereports over het gebruik van twee keer daags pimecrolimuscrème 1,0%. [Amichai 2004, Mansouri 2006] In beide gevallen (leeftijd 10 jaar) werd er een complete respons bereikt.

Bijwerkingen

Jeuk was een bijwerking in een tacrolimusstudie met een maximum behandelduur van 180 dagen. [Brune 2007] Een patiënt stopte met de studie vanwege deze bijwerking. In twee studies werden calcineurineremmers goed verdragen. [Amichai 2004, Mansouri 2006, Steele 2005] De andere studies vermeldden geen bijwerkingen. [Amichai 2004, Brune 2007, Mansouri 2006]

Conclusies

Niveau 3	Tacrolimus 0,1% lijkt een effectieve en veilige behandeloptie voor de korte termijn te zijn voor faciale en intertrigineuze juveniele psoriasis. Langetermijnveiligheid is niet beschreven in de studies. <i>Brune 2007, Steele 2005</i>
Niveau 3	Er kan geen conclusie worden getrokken over het gebruik van pimecrolimus bij kinderen met psoriasis, vanwege het kleine aantal patiënten. <i>Amichai 2004, Mansouri 2006</i>

Overwegingen

Op één casus na, beschrijven de bovengenoemde studies alleen de effectiviteit van tacrolimus 0,1% zalf voor faciale en intertrigineuze psoriasis bij kinderen. Calcineurineremmers zijn niet geregistreerd voor deze indicatie. Voor eczeem bij kinderen (tot 16 jaar) is alleen de concentratie 0,03% geregistreerd.

Aanbevelingen

Voor de behandeling van therapieresistente psoriasis in het gelaat en intertrigineuze psoriasis bij kinderen kan tacrolimus (0,03% of 0,1%) worden overwogen.

Ditranol

Effectiviteit

Er werden vijf studies geïnccludeerd. Drie studies werden geclassificeerd als mate van bewijs C, [Guerrier 1983, de Jager (b) 2010, Zvulunov 1994] één studie als mate van bewijs B [Oostveen 2014] en één studie werd geclassificeerd als mate van bewijs D. [Schubert 2007] In een studie werd ditranolbehandeling (kort contact) bij 58 patiënten (leeftijd 2 tot 15 jaar) retrospectief geëvalueerd. 81% bereikte remissie (gedefinieerd als complete verdwijning van de schilfering en het erytheem) na een mediane behandeling van 2 maanden. Guerrier et al. verrichtten een multicentre open-labelstudie met 41 patiënten met plaque psoriasis en psoriasis guttata in de leeftijd van 3 tot 16 jaar, waarbij 0,1% ditranolcrème in een 17% ureum basis 2 keer daags werd aangebracht. [Guerrier1983] De 34 patiënten aan het eind van de studie hadden een gemiddeld percentage klinische verbetering van 64 (SD 11) in centrum 1 (n = 11) en 77 (SD 4) in centrum 2 (n = 23) na 6 weken behandeling. Een casereport demonstreerde een aanmerkelijke verbetering van de psoriasis bij een 13 maanden oud meisje met plaque psoriasis. [Schubert 2007] Een recentere retrospectieve studie bij 60 kinderen toonde een goed tot zeer goed resultaat van korte contact ditranolcrème bij 73% van de kinderen. [de Jager (b) 2010] Bij 34 kinderen werd een prospectief vergelijkend onderzoek naar het verschil in effectiviteit van ditranol korte contact therapie tussen twee groepen vergeleken: een groep kreeg een reguliere behandeling op de dagbehandeling, de andere groep werd deels via skype begeleid. In beide groepen werd een gemiddelde reductie in PASI van 70% bereikt en was er geen verschil in bijwerkingen. De skypegroep had veel minder reistijd. [Oostveen 2014]

Bijwerkingen

Milde voorbijgaande huidirritatie (inclusief branderigheid) en vlekken op de huid werden het meest gemeld als bijwerkingen. [Guerrier 1983, de Jager (b) 2010, Oostveen 2014, Zvulunov 1994] In het casereport van Schubert et al. werden geen bijwerkingen gemeld. [Schubert

2007] Samenvattend staakte 4% van alle beschreven patiënten de behandeling vanwege bijwerkingen.

Conclusies

Niveau 3	Ditranol is een effectieve behandeling voor juveniele psoriasis met een goede veiligheidsmarge. <i>Guerrier 1983, de Jager (b) 2010, Oostveen 2014, Schubert 2007, Zvulunov 1994</i>
----------	---

Overwegingen

Om de kans op bijwerkingen (verkleuringen en huidirritatie) te minimaliseren kan behandeling met ditranol het best in een dagbehandelingssetting plaatsvinden. Dit verhoogt tevens de therapietrouw en het waarborgen van een goed behandelingschema. Teledermatologie kan van toegevoegde waarde zijn om reistijden naar dagbehandelingscentra te reduceren.

Vanwege de hoge effectiviteit en het goede bijwerkingenprofiel (ook op lange termijn), zou ditranol overwogen moeten worden voor de behandeling van juveniele psoriasis vóór dat een behandeling met lichttherapie of een systemische behandeling wordt ingezet.

Aanbevelingen

Ditranol in dagbehandeling dient sterk overwogen te worden voor de behandeling van juveniele psoriasis als behandeling met (een combinatie van) topicale corticosteroiden en vitamine D3-analogen faalt, en vóór dat lichttherapie of een systemische behandeling wordt ingezet.

Overige topicale behandelingen

Er zijn geen onderzoeken in de literatuur gevonden naar de effectiviteit en veiligheid van overige topicale behandelingen van psoriasis bij kinderen. Toch is uit de praktijk bekend dat het gebruik van vettende externa jeukklachten kan verminderen. Ook van de (kool)teerpreparaten is bekend dat zij een antiproliferatief en jeukstillende werking hebben. Derhalve kunnen de teerpreparaten pix lithantracis, liquor carbonis detergens en denorex shampoo overwogen worden voor de behandeling van psoriasis bij kinderen. De keratolytische eigenschap van salicylzuur kan gebruikt worden bij hyperkeratotische plaques. Hierbij is voorzichtigheid geboden bij kinderen onder de leeftijd van zes jaar, vanwege een verhoogd risico op systemische absorptie.

Lichttherapie

Effectiviteit

De geïncludeerde studies hebben alle een bewijskracht C. Jain et al. onderzochten Narrow Band (NB)-UVB-behandeling in een open-labelstudie bij twintig kinderen (leeftijd 6 tot 14 jaar) gedurende twaalf weken, twee keer per week. [Jain 2007] Twee patiënten waren gediagnosticeerd met psoriasis guttata en achttien met plaque psoriasis. PASI 90 werd in 60% van de patiënten gehaald, PASI 70 en PASI 50 in respectievelijk 85 en 90%. 10% had minder dan 50% verbetering. Een interessant patiëntenkenmerk is dat alle patiënten huidtype IV hadden. In een andere open-labelstudie bij tien patiënten met plaque psoriasis (n = 4) en psoriasis guttata (n = 6) (leeftijd 14 maanden tot 12 jaar) werd eveneens de NB-UVB-

behandeling onderzocht. [Juanqin 1998] Na een gemiddelde behandelduur van 11,9 weken, 3 keer per week, werd een complete respons bereikt bij alle patiënten.

In een caseserie met 35 patiënten (4 tot 16 jaar) met huidtype V, werd een complete respons of minimale residuale ziekte gezien in 63%; terwijl 9% een slechte respons had. [Jury 2006] Van 28% van de patiënten konden geen gegevens worden gevonden. Pasic et al. keken naar 20 patiënten (4 tot 16 jaar). PASI 90 werd bereikt in 45%, PASI 70 in 65%, PASI 50 in 85% en 15% liet minder verbetering zien. [Pasic 2003] Al-Fouzan et al. zagen een aanmerkelijke verbetering in 88% van de 25 patiënten van 5 tot 12 jaar oud. [al-Fouzan]

In een Turkse retrospectieve caseserie werden 68 kinderen (5-17 jaar) met voornamelijk guttata psoriasis (86,8%) beschreven. 44,1% werd tweewekelijks behandeld met UVB, en 41,2% met NB-UVB, met een gemiddelde behandelduur van 4 versus 3 maanden. Bij 92,9% respectievelijk 93,3% van de kinderen werd een respons (>75% verbetering van de huidafwijking) beschreven. [Ersoy-Evans 2008] Een Israëlische studie bij 79 kinderen met psoriasis (gemiddelde leeftijd 12 jaar) liet goede resultaten zien van een driewekelijkse behandeling met NB-UVB (de opgenomen kinderen 6 keer per week) gedurende een gemiddelde behandeltduur van 3 maanden. Bij 51% werd volledige remissie bereikt, terwijl 41% minstens 75% verbetering liet zien. [Pavlovsky 2011] UVB werd eveneens toegepast bij 20 Spaanse kinderen (5-17 jaar, 80% plaque type, 65% huidtype III en IV) in een frequentie van 3 keer per week. In deze retrospectieve studie werd na gemiddeld 30 sessies bij 52% een PASI 90 bereikt, bij 17% een PASI 75 en bij 9% werd geen verbetering geconstateerd. [Zamberk 2010]

Bijwerkingen

Veel studies melden erytheem als bijwerking. [Ersoy-Evans 2008, Jain 2007, Jury 2006, Pavlovsky 2011, Zamberk 2010] Één studie meldde angst als bijwerking in 6,75% van de behandelde kinderen. [Zamberk 2010] Verbranding en jeukklachten worden soms genoemd. [Ersoy-Evans 2008, Pavlovsky 2011]

Conclusies

Niveau 3	NB-UVB laat een goed resultaat zien bij de behandeling van plaque psoriasis en psoriasis guttata bij kinderen en heeft relatief milde bijwerkingen (met name erytheem) bij een behandelduur van gemiddeld twaalf weken en een frequentie van 2-3 keer per week. De meeste studies zijn bij een huidtype IV of V verricht, of komen van landen rond de Middellandse Zee. <i>C Ersoy-Evans 2008, al-Fouzan 1995, Jain 2007, Jury 2006, Pasic 2003, Pavlovsky 2010, Tay 1996, Zamberk 2009</i>
----------	--

Overwegingen

Over de veiligheid op lange termijn van UVB -fototherapie zijn de boeken nog niet gesloten. Er bestaan geen studies waarbij naar de langetermijnveiligheid van NB-UVB bij kinderen is gekeken. Bij volwassenen is aangetoond dat behandeling met UVB leidt tot actinische schade en vroegtijdige veroudering van de huid. Er wordt in de literatuur gedebatteerd of NB-UVB op de lange termijn carcinogeen is. Wel is bekend dat regelmatige verbranding van de huid geassocieerd is met een vergroot risico op het krijgen van een melanoom. Het staat inmiddels vast dat orale (en daarmee waarschijnlijk ook bad-) PUVA op de lange termijn een verhoogde kans op non-melanoma huidkanker en melanoom geeft.

Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling om NB-UVB-fototherapie slechts in beperkte mate toe te passen bij kinderen met psoriasis, extra voorzichtigheid is geboden bij kinderen met een licht huidtype en kinderen <12 jaar. De werkgroep is van mening dat thuisbelichting bij kinderen niet zou

moeten worden toegepast. PUVA-therapie is gezien het bewezen carcinogene effect gecontra-indiceerd in juveniele psoriasis.

Antibiotica

Effectiviteit

Er werden geen nieuwe publicaties gevonden over gebruik van antibiotica bij de behandeling van psoriasis bij kinderen in de periode 2008 tot 2015. Derhalve blijft de evidence hieromtrent identiek aan die beschreven in de vorige richtlijn, zoals hieronder beschreven.

De eerste geïncludeerde studie was een retrospectieve review van twee patiënten bij wie thiamfenicol gebruikt was; [Juanqin 1998] de tweede was een casereport over het gebruik van amoxicilline / clavulaanzuur; [Pacificio 1993] de derde was een caseserie met vier patiënten behandeld met erythromycine. [Patrizi 1994] De laatste twee studies rapporteerden over het gebruik van penicilline V of erythromycine met of zonder rifampicine. [Rosenberg 1986, Vincent 1992]

In de studie waarbij thiamfenicol was gebruikt hadden beide patiënten (2-12 jaar) pustuleuze psoriasis. [Juanqin 1998] De dosering was 20 mg / kg / dag; er werd bij beide casus minder dan 50% respons bereikt. In de caseserie en het casereport hadden de kinderen een guttata phenotype. De vier patiënten (5 tot 10 jaar) in de caseserie werden allen behandeld met erythromycine 50 mg / kg / dag gedurende twee weken; [Patrizi 1994] bij alle patiënten verdwenen de psoriasislaesies volledig. In het casereport werd een zevenjarige met psoriasis guttata behandeld met amoxicilline / clavulaanzuur 50 mg / kg / dag en verdwenen alle laesies na twintig dagen. [Pacificio 1993]

Rosenberg et al. verrichtten een open-labeltrial met zowel volwassenen als kinderen. [Rosenberg 1986] Drie kinderen (5 tot 10 jaar) hadden psoriasis guttata, één had plaque psoriasis. Patiënten werden behandeld met penicilline of erythromycine (beiden 250 mg 4 dd) gedurende tien tot veertien dagen, waarna de laatste vijf dagen rifampicine (600 mg/dag) werd toegevoegd aan beide behandelingen. Alle patiënten reageerden goed op de behandeling; drie hadden een goede respons en één een uitstekende.

De enige placebogecontroleerde studie over het gebruik van antibiotica bij juveniele psoriasis werd uitgevoerd bij maar drie kinderen (12 tot 15 jaar). [Vincent 1992] Groep A kreeg orale penicilline V of oraal erythromycine 250 mg 4 dd gedurende veertien dagen en een placebo 2 dd voor de laatste vijf dagen. Group B kreeg orale penicilline V of oraal erythromycine 250 mg 4 dd gedurende veertien dagen en rifampicine 300 mg 2 dd voor de laatste vijf dagen. Een kind werd gerandomiseerd in groep A en twee in groep B; in beide groepen was er geen klinische verandering.

Bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen werden genoemd in de thiamfenicol studie. [Pacificio 1993] De overige studies beschreven geen bijwerkingen.

Conclusies

Niveau 3	De effectiviteit van het gebruik van antibiotica bij kinderen met psoriasis guttata blijft controversieel. <i>C Patrizi 1994</i> <i>D Pacifico 1993</i>
----------	---

Overwegingen

Indien uit de anamnese blijkt dat psoriasis is ontstaan na een heftige keelontsteking, of dat er een duidelijke verergering van de psoriasis is opgetreden na een keelinfectie, wordt

aanbevolen een keelkweek af te nemen. Indien deze positief is, kan behandeling met een antibioticumkuur worden overwogen.

Aanbevelingen

Indien de anamnese hiertoe aanleiding geeft en er een positieve keelkweek gevonden wordt valt bij kinderen met een guttata psoriasis behandeling met een antibioticumkuur te overwegen.

Hieronder worden de systemische therapieën beschreven die gebruikt kunnen worden bij juveniele psoriasis. Voor de noodzakelijke maatregelen die genomen dienen te worden voor, tijdens en na behandeling wordt verwezen naar de betreffende hoofdstukken over deze therapieën bij volwassenen. Het verdient aanbeveling systemische middelen bij kinderen in goede samenwerking/ overleg met een kinderarts te geven.

Acitretine

Effectiviteit

In de vorige richtlijn werden zes studies geïncludeerd: vier waren casereports of caseseries, [van de Kerkhof 1985, Pavicic 1986, van der Rhee 1980, Salleras 1995] één was een open-labelstudie [Kim 1991] en één was een retrospectieve review van tien casus. [Rosinska 1988] Op één casereport na, werden alle patiënten met etretinaat behandeld. Dit middel is wereldwijd niet meer verkrijgbaar. Tussen 2008 en 2015 werden twee casereports gepubliceerd waarbij acitretine gebruikt werd bij kinderen met een pustuleuze psoriasis. [Chao 2009]

In 1988 is er een retrospectieve review verricht van tien casus (3 tot 15 jaar) waarbij etretinaat gebruikt werd in een dosis van 1 mg/ kg / dag met een behandelduur die varieerde van drie weken tot meer dan twaalf maanden. [Rosinska 1988] Alle patiënten met pustuleuze psoriasis (n = 5) hadden een complete respons, in tegenstelling tot de kinderen met erythroderme psoriasis (n = 5) waarbij maar twee kinderen een complete respons lieten zien, met verbetering in de andere drie. Etretinaat werd ook gebruikt in een casereport, [van de Kerkhof 1985] een caseserie [Pavicic 1986] en een open-labeltrial. [Kim 1991] De auteurs van het casereport dienden 10 mg etretinate (1,25 mg/ kg) 1 dd gedurende drie maanden toe aan een eenjarige jongen met pustuleuze psoriasis, waarna een complete respons bereikt werd. [van de Kerkhof 1985] In de caseserie werd een dosering van 1,0 mg/ kg/ dag toegediend aan patiënten met pustuleuze psoriasis (3 tot 11 jaar) voor de duur van twee tot vier weken, waarna de dosering werd verminderd tot 0,5 tot 0,75 mg / kg / dag als onderhoudsbehandeling. Alle vijf patiënten hadden een significante regressie van de erythrodermie of zelf een complete remissie. In de open-labelstudie werden drie patiënten met erythroderme psoriasis (10 tot 12 jaar) behandeld met etretinaat in een dosering van 0,5 tot 0,9 mg/ kg / dag. [Kim 1991] Na vier tot vijf maanden behandeling, hadden allen geen erytheem en schildering meer. Etretinaat werd ook gebruikt als behandeling voor plaque psoriasis bij twee kinderen van acht jaar. [van der Rhee 1980] Het werd toegediend met een dosering van 25 mg/ dag gedurende vier tot zes weken, waarna de dosering verminderd werd naar 12,5 mg/ dag. Na dertien tot zeventien maanden hadden beide patiënten een uitstekende respons.

Eén casereport beschrijft een uitstekend resultaat na 0,5 mg/ kg/ dag acitretine voor een kind (4 jaar) met erythroderme psoriasis. [Salleras 1995] Complete respons werd bereikt na drie maanden behandeling. In de andere twee casereports werd acitretine gebruikt bij kinderen met een pustuleuze psoriasis. [Chao 2009, Sarkar 2013] In een zes weken oud kind met pustuleuze psoriasis werd na zes weken behandeling volledige remissie beschreven. [Chao 2009] De andere casus kan alleen gebruikt worden voor de beschrijving van de bijwerkingen, omdat de effectiviteitsuitkomstmaat onduidelijk was. [Sarkar 2013]

Bijwerkingen

Cheilitis werd vaak als bijwerking genoemd, [Berth-Jones 2005, Collin 2006, Garber 2015, Kumar 1994] verder ook pruritus en haarverlies. [Kim 1991, Pavicic 1986, Rosinska 1988] Fragiliteit van de huid werd beschreven door twee auteurs. [Kim 1991, Rosinska 1988] In één geval werd er focale osteoporose gediagnosticeerd tien maanden na het eind van de behandeling. [Rosinska 1988] Acitretinebehandeling werd goed getolereerd zonder bijwerkingen in één casereport. [Salleres 1995] Pseudotumor cerebri werd beschreven bij een twaalfjarige jongen die 25-30 mg acitretine per dag gebruikte voor zijn pustuleuze psoriasis. [Sarkar 2013] In het derde casereport over acitretine worden geen veiligheidsdata gerapporteerd. [Chao 2009]

Conclusies

Niveau 3	<p>Etretinaat is een effectieve behandeling voor pustuleuze en erythoderme psoriasis. Er worden echter frequente bijwerkingen gezien.</p> <p><i>C van de Kerkhof 1985, Kim 1991, Pavicic 1986, van der Rhee 1980, Rosinska 1988</i></p>
Geen conclusie mogelijk	<p>Het gebruik van acitretine bij psoriasis op de kinderleeftijd is niet genoeg onderzocht, (slechts drie casereports) waardoor er geen conclusies kunnen worden getrokken, maar op basis van de kennis van etretinaat is het waarschijnlijk dat acitretine ook effectief is voor juveniele psoriasis.</p> <p><i>C Chao 2009, Salleras 1995, Sarkar 2013</i></p>

Overwegingen

Etretinaat is wereldwijd niet meer beschikbaar. Aangezien acitretine de voornaamste werkzame metabooliet van etretinaat is, zou men mogen aannemen dat acitretine een vergelijkbaar effect sorteert bij pustuleuze en erythroderme psoriasis. Voor de algemene veiligheidsoverwegingen wordt verwezen naar het hoofdstuk over acitretine. Bij kinderen in het bijzonder dient aandacht te zijn voor de botveranderingen die beschreven zijn bij langdurig gebruik van retinoiden. [Brecher 2003]

Aanbevelingen

Acitretine (0,5 mg / kg / dag, verlaag de dosering indien mogelijk) kan in het geval van een pustuleuze of erythroderme psoriasis op de kinderleeftijd worden overwogen. Behandeling van adolescente vrouwen wordt vanwege de teratogene potentie van acitretine zeer sterk ontraden.

Acitretine zou overwogen kunnen worden bij andere vormen van juveniele psoriasis.

Ciclosporine

Effectiviteit

In de vorige richtlijn werden vier studies geïnccludeerd: twee caseseries [Kilic 2001, Mahe 2001] en twee casereports. [Alli 1989, Torchia 2006] Zeer recent zijn twee nieuwe studies verschenen. [Garber 2015, Di Lernia 2015] In de studie van Lernia worden 38 kinderen behandeld met ciclosporine. [Di Lernia 2015] Omdat er antipsoriatische combinatietherapieën werden toegepast (waaronder ditanol) moet deze studie voor de

effectiviteitsmaat worden geëxcludeerd. Vanwege het grote aantal kinderen dat behandeld werd, wordt de studie in de overwegingen genoemd.

Een caseserie van drie patiënten (10 maanden tot 16 jaar) met pustuleuze psoriasis waarbij behandeld werd in een dosis van 1 tot 2 mg / kg / dag liet een complete verdwijning van de laesies zien bij twee patiënten die zes tot twaalf maanden behandeld waren. [Kilic 2001] De derde patiënt werd nog steeds behandeld, maar liet al verbetering zien na vijf maanden behandeling. Een andere patiënt met pustuleuze psoriasis (9 jaar) werd behandeld met 3 mg / kg / dag. [Alli 1998] Na elf maanden behandeling was de patiënt zonder psoriasis laesies. Behandeling van fotosensitieve psoriasis werd beschreven in één patiënt van vijftien jaar. [Torchia 2006] Ciclosporine werd gegeven in een dosering van 3,5 mg / kg / dag, waarna de laesies na drie weken verdwenen. In tegenstelling tot de hierboven beschreven studies, liet een caseserie geen enkele respons zien. [Mahe 2001] Hier werden vier patiënten behandeld met cyclosporine (dosis 2,5 tot 10 mg / kg / dag) voor 3,5 tot 6 maanden. Bij twee van de drie recent beschreven kinderen die behandeld werden met cyclosporine in een dosering van 4 mg / kg / dag, werd 50% verbetering van de psoriasis beschreven. [Garber 2015]

Bijwerkingen

Het gebruik van ciclosporine werd goed getolereerd in een studie. [Kilic 2001] In de andere drie studies werden bijwerkingen niet genoemd. [Alli 1998, Mahe 2001, Torchia 2006] In de twee recente studies werden stijging van serum creatinine, hypertriglyceredemie, hoofdpijn, GI-klachten, pyodermitis en hypertrichose als bijwerkingen genoemd. [Garber 2015, Di Lernia 2015]

Conclusies

Niveau 3	Ciclosporine lijkt een effectieve behandeloptie voor matige tot ernstige juveniele plaque psoriasis. De kortetermijnbijwerkingen zijn over het algemeen mild. <i>C Alli 1998, Garber 2015, Kilic 2001, Mahe 2001, Torchia 2006</i>
----------	---

Overwegingen

In een zeer recente Italiaanse, retrospectieve multicenter studie (bewijskracht C) werden 38 kinderen met plaque psoriasis behandeld met ciclosporine met een gemiddelde onderhoudsdosering van 3,2 mg / kg. Patiënten mochten tegelijkertijd corticosteroiden, vitamine D, ditranol of teer gebruiken. Na zestien weken werd bij 40% een PASI-verbetering van $\geq 75\%$ gevonden, terwijl 40% beschreven werd als non-responders. 20% van de kinderen stopte de behandeling vanwege bijwerkingen. [De Lernia 2015] Op basis van deze studie en de genoemde studies hierboven, is ciclosporine een effectieve behandeloptie voor matige tot ernstige plaque psoriasis. Hoewel de kortetermijnbijwerkingen over het algemeen mild zijn, is vanwege de potentiële nefrotoxiciteit van dit middel voorzichtigheid geboden, zeker bij kinderen. [Berth-Jones 2005]

Aanbevelingen

Hoewel in de recente literatuur de effectiviteit van ciclosporine bij kinderen met psoriasis is beschreven, wordt gezien de potentiële nefrotoxiciteit aangeraden dit middel alleen in uitzonderlijke situaties en voor een korte termijn toe te passen bij kinderen met psoriasis.

Methotrexaat

Effectiviteit

De eerder gevonden literatuur bestond uit vier retrospectieve caseseries [Colling 2006, Juanqin 1998, Kumar 1994] en vier casereports. [Dogra 2004, Dogra 2005, Ivker 1993, Kalla

1996] Een review over tien kinderen met plaque psoriasis (5 tot 16 jaar) behandeld met methotrexaat liet een complete respons zien in 20%, bijna compleet bij 60% en geen respons in 10% van de casus. MTX werd gegeven in een dosering van 0,03 tot 0,24 mg / kg / week en opgehoogd afhankelijk van de respons tot 0,10-0,41 mg / kg / week met een behandelduur van 6 tot 178 weken. De auteurs van de 7 andere artikelen dienden MTX toe in een dosering van 0,2 tot 0,4 mg / kg / week. In een retrospectieve casiserie werden 24 patiënten (waarvan er 17 plaque psoriasis hadden, leeftijd 2 tot 14 jaar) gedurende 2 tot 16 maanden (gem 4,97 maanden) behandeld met MTX. Bijna alle patiënten (91,7%) bereikten PASI 75, de overige PASI 50. Een andere casiserie van 7 patiënten (3 tot 16 jaar) liet >75% respons en minimale schilfering en erytheem zien bij alle patiënten na 6 tot 10 weken. [Kumar 1994] Daarna werd de dosis verminderd tot 2,5 mg / week met een totale duur van 31,2 tot 46,4 weken. In andere gevallen (n = 8) waarbij pustuleuze psoriasis behandeld werd, werd een aanmerkelijke verbetering gezien na 4 tot 12 weken. [Dogra 2004, Dogra 2005, Ivker 1993, Juanqin 1998, Kalla 1996]

Tussen 2008 en 2015 werden twaalf nieuwe studies gevonden, die op drie na moesten worden geëxcludeerd vanwege onduidelijke uitkomstmaten, geen aparte gegevens extraaerbaar, of systemische combinatietherapieën. In een retrospectieve casiserie werd bij vier van de elf met MTX behandelde kinderen een 50% verbetering van de psoriasis beschreven. [Garber 2015] In een prospectief daily practice cohort (bewijskracht C) werden 25 kinderen met plaque psoriasis met maximale doseringen variërend van 0,14 tot 0,63 mg / kg MTX per week behandeld. PASI 75 werd in 4,3% vs. 33,3% van de patiënten bereikt na 12 respectievelijk 24 weken behandeling. [van Geel (b) 2015] Heel recent zijn de gegevens van een gerandomiseerde dubbelgeblindeerde studie beschikbaar gekomen waarin de effectiviteit en veiligheid van adalimumab met MTX werd vergeleken, zie ook onder biologics bij kinderen. [Papp 2015] In deze studie (bewijskracht A) werden 37 kinderen met MTX behandeld. Na 16 weken werd bij 32,4% een PASI 75-respons bereikt.

Bijwerkingen

Milde tot ernstige misselijkheid en braken waren de meest frequent gerapporteerde bijwerkingen. [Collin 2006, Garber 2015, van Geel (b) 2015, Kaur 2008, Kumar 1994] Voorbijgaande milde verhoging van leverenzymen werd ook gezien; een patiënt staakte de behandeling om deze reden. [Kumar 1994] Tevens werden infecties en vermoeidheid beschreven als bijwerkingen. [Garber 2015, van Geel (b) 2015] twee casereports en een casiserie beschreven geen bijwerkingen. [Ivker 1993, Juanqin 1998, Kalla 1996]

Conclusies

Niveau 2	<p>Methotrexaat is een effectieve behandeloptie voor matige tot ernstige juveniele psoriasis. Het meeste bewijs is beschikbaar voor plaque psoriasis. Kortetermijnbijwerkingen (misselijkheid en braken) zijn over het algemeen mild en kunnen goed behandeld worden.</p> <p><i>C Collin 2006, Dogra 2004, Dogra 2005, Garber 2015, van Geel (b) 2015, Ivker 1993, Kalla 1996, Kaur 2008, Kumar 1994, Papp 2015</i></p>
----------	---

Overwegingen

Van de conventionele systemische behandelingen zijn de meeste data over effectiviteit en veiligheid (korte termijn) in de literatuur verschenen over methotrexaat. Ook de bewijskracht is hoger dan van de andere conventionele systemische behandelingen.

De langetermijnveiligheid van methotrexaat bij kinderen met juveniele psoriasis is niet bekend.

Aanbevelingen

Methotrexaat wordt aanbevolen als systemische behandeling voor kinderen met matige tot ernstige plaque psoriasis. Doseringen liggen tussen de 0,2 en 0,4 mg / kg / week. Foliumzuur 5-10 mg 24 uur na inname.

Fumaraten

Effectiviteit

In de eerdere richtlijn werd behandeling met fumaraten niet beschreven, omdat er op dat moment slechts een casereport verschenen was. [Gunther 2004] Tussen 2008-2015 zijn er vijf nieuwe studies verschenen. [Balak 2013, van Geel (c) 2015, Gerdes 2011, Steeman 2012] De volgende zes studies werden geïncludeerd: drie casereports [Gunther 2004, Gerdes 2011] en drie caseseries. [Balak 2013, van Geel (c) 2015, Steinz 2014] In twee casereports werd een verbetering van de PASI-score van meer dan 90% beschreven na respectievelijk zestien weken [Gunther 2004] en drie maanden. [Gerdes 2011] Eén patiënt werd meer dan drie jaar behandeld met fumaraten. [Gerdes 2011] Een ander casereport beschrijft een volledige remissie na drie maanden. [Steeman 2012] Een retrospectieve caseserie met veertien kinderen (bewijskracht C) rapporteerde een volledige remissie in 36% van de patiënten, een goede respons (meer dan 80% verbetering van de PASI-score) in 7%, een gedeeltelijke respons in 21% en geen respons in 36% van de patiënten. [Balak 2013] De startdoserings was dimethylfumaraat 30 mg, met een stapsgewijze verhoging tot een maximale dosering van 720 mg, gebaseerd op klinische respons en verdraagzaamheid van bijwerkingen. [Balak 2013] De duur van de behandeling was maximaal 80 maanden (mediaan 10 maanden). [Balak 2013]

In een andere retrospectieve caseserie bereikten twee van de zes patiënten een PASI 75-respons, één een PASI 90-respons, en drie een PASI 100-respons na twaalf weken. [Steinz 2014]

In een prospectieve caseserie (bewijskracht C) werden veertien patiënten (8-17 jaar) met therapieresistente plaque type psoriasis beschreven. De gemiddelde behandelduur was 48,6 weken. De gemiddelde PASI-score bij baseline was 10,5, die afnam naar 8,2, 6,2, en 4,9 in respectievelijk week 12, 24 en 36. In 9 patiënten werd een verbetering van de PASI-score gezien (64,3%). [van Geel (c) 2015]

Bijwerkingen

Buikpijn, diarree, voorbijgaande veranderingen in leukocytenaantal, eosinofillie, tijdelijke verhoogde leverfunctieparameters en opvliegers zijn de meest beschreven bijwerkingen (alle studies). [Balak 2013, van Geel (c) 2015, Gerdes 2011, Gunther 2004, Steeman 2012] Een lichte verhoging van het serum creatinine werd beschreven bij een patiënt [Balak 2013] en in twee patiënten werd een milde proteïnurie van tijdelijke aard beschreven. [Balak 2013, Steinz 2014]

Conclusie

Niveau 3	Fumaraten zijn effectief voor het plaque type juveniele psoriasis met als meest voorkomende bijwerkingen, gastro-intestinale klachten, tijdelijke veranderingen in leukocytenaantallen, tijdelijke verhoogde leverfunctieparameters en opvliegers. <i>Balak 2013, van Geel (c) 2015, Gerdes 2011, Gunther 2004, Steeman 2012, Steinz 2014</i>
----------	--

Overwegingen

Fumaraten worden bij volwassenen veelvuldig gegeven voor het plaque type psoriasis. Over het gebruik van fumaraten bij kinderen is nog niet veel literatuur beschikbaar. Tijdens het schrijven van deze richtlijn verscheen een retrospectieve multicenter studie uit Duitsland (KIDS FUTURE study) naar de effectiviteit en veiligheid van fumaraten bij 127 kinderen en adolescenten (6-17 jaar) met psoriasis waarbij lange termijn-‘daily practice’-behandeling met fumaarzuur effectief en veilig lijkt te zijn. [Reich 2016] Ondanks deze geruststellende data bij kinderen is er door zeer recente literatuur bezorgdheid over de mogelijkheid van een door fumaraten geïnduceerde lymfocytopenia en een mogelijke manifestatie van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij volwassenen. [Dammeier 2015, Ermis 2013, Nieuwkamp 2015] Het is dan ook raadzaam om de in de nieuwe EDF- guideline geformuleerde aanbevelingen ten aanzien van een langdurige leucocytopenie / lymfocytopenie bij fumaraten gebruik zorgvuldig op te volgen.

Aanbevelingen

Indien fumaraten voor juveniele psoriasis worden toegepast, dient men alert te zijn op langdurige leucocytopenie / lymfocytopenie en de aanbevelingen van de EDF- guidelines hieromtrent op te volgen. Zie hiervoor het hoofdstuk over fumaraten in deze richtlijn.

Biologics

Algemene overwegingen voor alle biologics bij kinderen

Er zijn nog weinig langetermijngegevens beschikbaar over kinderen met psoriasis die behandeld zijn met een biologic. Voorzichtigheid is geboden gezien de onduidelijke associatie tussen TNF-alfablokkers en de ontwikkeling van maligniteiten (in het bijzonder lymfoom), die beschreven worden bij kinderen met artritis, inflammatoire darmziekten of sarcoïdosis, en de ontwikkeling van andere auto-immuunziekten.

De labels van de drie geregistreerde biologics bij kinderen verschillen onderling. Etanercept is geregistreerd voor kinderen vanaf de leeftijd van zes jaar met ernstige chronische plaque psoriasis die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor conventionele systemische therapieën of lichttherapie. Adalimumab is geregistreerd voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen vanaf vier jaar die onvoldoende reageren op, of niet geschikt zijn voor, topicale therapieën of lichttherapie. Ustekinumab is geregistreerd voor matige tot ernstige plaque psoriasis bij adolescenten van twaalf jaar en ouder die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor lichttherapie of systemische therapieën.

Aanbevelingen

Gezien de onduidelijkheid over de langetermijnveiligheid van biologics dienen deze met veel voorzichtigheid te worden toegediend bij kinderen met matige tot ernstige psoriasis. De werkgroep is van mening dat terughoudendheid geboden is en indien mogelijk, conventionele therapieën eerst overwogen moeten worden.

Om de langetermijnveiligheid te kunnen evalueren, acht de werkgroep het noodzakelijk dat alle kinderen die met een biologic worden behandeld, worden opgenomen in een (nationaal) register. Het voorschrijven van biologics bij kinderen zou alleen door dermatologen gedaan moeten worden die ervaring hebben met het voorschrijven van biologics, liefst ook bij kinderen.

Voor instructies voor gebruik / screening voor aanvang / frequentie van laboratoriumcontroles van een biologic bij kinderen wordt verwezen naar de instructies die bij volwassenen zijn beschreven onder de verschillende hoofdstukken. Het verdient

aanbeveling om bij kinderen in de gaten te houden of de vaccinaties van het rijksvaccinatieprogramma op orde zijn alvorens met een biologic te beginnen.

Etanercept

Effectiviteit

In een eerdere review werd op basis van zeven geïncludeerde studies. [Fabrizi 2007, Farnworth 2005, Fraga 2011, Hoang 2007, Paller 2008, Papoutsaki 2006, Safa 2007] geconcludeerd dat etanercept effectief is in de behandeling van het chronische plaque type psoriasis. Infecties zijn op korte termijn de meest voorkomende bijwerkingen. [de Jager (a) 2010] Voor deze herziening werden vijftien nieuwe studies beoordeeld. [Adamski 2011, Alvarez 2011, Beikert 2012, Callen 2005, Dini 2013, Floristan 2011, Fotiadou 2011, Garber 2015, Landells 2010, Langley 2011, Mazzotta 2011, Otten 2011, Paller (a) 2010, Paller (b) 2010, Philipp 2015, Ruiz-Villaverde 2009, Sachdev 2013, Siegfried 2010] Er werden zeven studies geëxcludeerd, vanwege onduidelijke uitkomstmaten en / of systemische combinatietherapie, [Adamski 2011, Floristan 2011, Fraga 2011, Otten 2011] subgroupanalyse van een originele dubbelblinde randomised controlled trial (RCT) die al in de eerdere review [de Jager (a) 2010] beschreven is (n = 2) [Landells 2010, Paller (b) 2010] en de kwaliteit-van-levenuitkomsten van een eerder beschreven patiëntengroep. [Floristan 2011]

In deze richtlijn worden nieuwe langetermijnresultaten van de eerder beschreven patiëntenpopulatie zoals beschreven in een fase III-dubbelblinde RCT (bewijskracht A2) van 48 weken geïncludeerd. [Siegfried 2010, Paller 2008] In week 48 en 96 werd een PASI 75-respons bereikt bij respectievelijk 80% en 61% van de patiënten. [Siegfried 2010, Paller 2008]

In een retrospectieve caseserie met acht kinderen werd een PASI 75-respons bereikt bij 75% in week 12. [Beikert 2012] In een andere caseserie [Ruiz-Villaverde 2009] en twee casereports [Mazzotta 2011, Sachdev 2013] bereikten alle patiënten minstens een PASI 75-respons. In een caseserie van negen patiënten werd bij zes een complete remissie bereikt. [Garber 2015] In een veertienjarige jongen met plaque type psoriasis was de PASI-score na zestien weken afgenomen van 18 tot 15,8. [Fotiadou 2011]

Bijwerkingen

In het open-labeldeel van bovengenoemde RCT werden in drie patiënten vier ernstige bijwerkingen gerapporteerd, waaronder drie infecties. Alle patiënten genazen zonder restverschijnselen. [Paller 2008] Gedurende 96 weken follow-up werden in 3 patiënten (1,7%) 5 ernstige bijwerkingen gerapporteerd: Angstaanvallen (n = 1), postoperatieve obstructie van de darm (n = 1), uitdroging, buikpijn, ziekenhuisopname en daaropvolgend abortus (n = 1). [Paller (a) 2010] Geen van deze bijwerkingen werd in verband gebracht met etanerceptgebruik. [Paller (a) 2010]

Opportunistische infecties, maligniteiten of overlijden werden niet beschreven. [Paller (a) 2010] 145 patiënten (80,1%) rapporteerden ten minste één bijwerking, voornamelijk infecties. [Paller (b) 2010] Reacties aan de injectieplaats werden beschreven bij tien patiënten (5,5%). [Paller (a) 2010] Milde reacties bij de injectieplaats werden ook beschreven in twee andere studies. [Beikert 2012, Ruiz-Villaverde 2009] In een casereport werd een rapid-onset neutropenie beschreven 48 uur na de toediening van etanercept; een tweede injectie na een maand werd zonder bijwerkingen verdragen. [Sachdev 2013]

Conclusies

Niveau 2	<p>Etanercept is een effectieve behandeloptie voor het plaque type juveniele psoriasis. De kortetermijnbijwerkingen zijn over het algemeen infectieus van aard.</p> <p><i>Beikert 2012, Fabrizi 2007, Farnsworth 2005, Fotiadou 2011, Garber 2015, Hoang 2007, Kress 2006, Mazzotta 2011, Paller 2008, Paller (a) 2010, Paller (b) 2010, Papoutsaki 2006, Ruiz-Villaverde 2009, Sachdev 2013, Safa 2007, Siegfried 2010</i></p>
----------	---

Overwegingen

Etanercept is vanaf 2009 geregistreerd voor kinderen vanaf de leeftijd van zes jaar met ernstige chronische plaque psoriasis die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor conventionele systemische therapieën of lichttherapie. In een follow-up van vijf jaar laat etanercept een goed effect zien en is het veiligheidsprofiel geruststellend. [Paller 2016]

Aanbevelingen

Etanercept is geregistreerd voor kinderen vanaf de leeftijd van zes jaar met ernstige chronische plaque psoriasis die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor conventionele systemische therapieën of lichttherapie. Dosering: 0,8 mg / kg (tot maximaal 50 mg per dosis) 1x per week.

Adalimumab

Effectiviteit

Uit de literatuursearch kwamen twee casereports, een caseseries en een RCT naar voren. [Garber 2015, Alvarez 2011, Dini 2013, Philipp 2015, Papp 2015]

Bij een dertienjarig meisje met een gegeneraliseerde psoriasis pustulosa werd na behandeling met adalimumab 40 mg in week 0 en 1, en daarna iedere twee weken een verbetering van meer dan 90% van de body surface area (BSA) gemeten na acht weken en een volledige genezing (clearance) na zestien weken. Bijwerkingen werden niet beschreven. [Alvarez 2011] In een ander casereport werd bij een negenjarig meisje met acrodermatitis continua van Hallopeau een complete remissie van de klinische verschijnselen beschreven, 8 weken na de start van behandeling met adalimumab. Er traden geen bijwerkingen op. [Dini 2013] In een retrospectieve caseserie werd bij vier van de zes kinderen complete remissie bereikt. Bijwerkingen waren met name infectieus. [Garbar 2015]

In een gerandomiseerde dubbelblindeerde studie (bewijskracht A2) bestaande uit vier perioden werden kinderen en adolescenten in de eerste periode 1:1:1 gerandomiseerd tussen adalimumab (0,8 mg / kg tot max. 40 mg of 0,4 mg / kg tot max. 20 mg) in week 0 en vanaf week 1 om de week, of een wekelijkse dosering methotrexaat (0,1-0,4 mg / kg tot max. 25 mg / week) gedurende zestien weken. [Philipp 2015, Papp 2015] Er werden 114 patiënten gerandomiseerd met een leeftijd tussen 5-18 jaar (gemiddeld 13 jaar): adalimumab 0,8 mg / kg, n = 38; adalimumab 0,4 mg / kg, n = 39; methotrexaat, n = 37. Na zestien weken bereikten significant meer patiënten een PASI 75-respons met adalimumab 0,8 mg / kg tegenover methotrexaat (57,9% vs. 32,4%), terwijl respectievelijk 60,5% tegenover 40,5% een PGA van 'clear / almost clear' bereikte. Van de patiënten die behandeld werden met adalimumab 0,4 mg / kg, bereikte 43,6% een PASI 75-respons, en 41,0% een PGA van 'clear / almost clear'. Na zestien weken bereikte een groter percentage patiënten in de adalimumab 0,8 mg / kg groep een PASI 90-respons dan in de methotrexaatgroep (28,9 vs. 21,6%) of een PASI 100-respons (18,4 vs. 2,7%).

Aan het einde van de periode waarin de behandeling gestaakt werd (treatment-withdrawal, periode B) was bij 70,4% van de patiënten (38 / 54) de ziekte onvoldoende onder controle en werd wederom een behandeling gestart (periode C). [Philipp 2015] Bij de start van deze zestienweekse behandeling met adalimumab 0,8 mg / kg om de week (periode C) werd bij geen van de patiënten een PGA van 0 / 1 gemeten. Na zestien weken bereikten 52,6% van de patiënten die in eerste instantie met adalimumab behandeld waren een PGA-score van 0 of 1, tegenover 62,5% van de patiënten die in periode A met methotrexaat behandeld waren. [Philipp 2015] Respectievelijk 78,9 en 75% van de patiënten bereikten een PASI 75-respons. [Philipp 2015]

Bijwerkingen

Infecties waren de meest voorkomende bijwerkingen, de incidentie was gelijk voor adalimumab en methotrexaat (respectievelijk 51,9% vs. 54,1%). [Papp 2015] In periode C werd door 65,8% van de patiënten bijwerkingen gemeld; infecties waren de meest voorkomende bijwerkingen van belang.

Conclusies

Niveau 2	Adalimumab is een effectieve behandeling voor kinderen en adolescenten met ernstige plaque type psoriasis. Adalimumab werd over het algemeen goed getolereerd. Het kortetermijnveiligheidsprofiel is vergelijkbaar met methotrexaat. <i>Alvarez 2011, Dini 2013, Gerber 2015, Papp 2015, Philipp 2015</i>
----------	--

Overwegingen

Adalimumab is sinds 2015 geregistreerd voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen vanaf vier jaar die onvoldoende reageren op, of niet geschikt zijn voor, topicale therapieën of lichttherapie. Langetermijnveiligheidsgegevens van adalimumab bij kinderen met psoriasis zijn niet beschikbaar.

Aanbevelingen

Adalimumab is sinds 2015 geregistreerd voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen vanaf vier jaar die onvoldoende reageren op, of niet geschikt zijn voor, topicale therapieën of lichttherapie. Dosering: 0,8 mg / kg (tot maximaal 40 mg per dosis) op week 0, 1 en daarna om de week.

Ustekinumab

Er werden één RCT, [Landells 2015] een caseserie [Garbar 2015] en drie casereports geïdentificeerd. [AbuHilal 2015, Dixit 2013, Fotiadou 2011]

Effectiviteit

Ustekinumab werd gebruikt bij twee kinderen met plaque type psoriasis in een dosering van respectievelijk 90 mg [Dixit 2013] en 45 mg, [Fotiadou 2011] de injecties werden toegediend in week 0 en 4 en daarna iedere twaalf weken. Beide patiënten reageerden erg goed met verbetering van de PASI-score met meer dan 90% in week 16 [Fotiadou 2011] en een verbetering van 100% in week 8. [Dixit 2013] Er traden geen bijwerkingen op.

Een ander casereport beschreef een snelle, uitstekende en langdurige respons bij een twaalfjarige jongen met ernstige, hardnekkige chronische plaque type psoriasis. De jongen werd 33 maanden behandeld met 45 mg ustekinumab op week 0,4 en daarna elke 12 weken. Er werden geen bijwerkingen beschreven. [AbuHilal 2015] In een caseserie bereikte één van de drie patiënten complete remissie. Deze patiënten waren echter zeer

therapieresistent en hadden een hoge PASI aan het begin van de behandeling. [Garbar 2015]

In een fase III, multi-centre, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (bewijskracht A2) bij adolescenten (12-17) met matig tot ernstige plaque psoriasis werden 110 patiënten gerandomiseerd tussen de standaarddosering ustekinumab (SD; 0.75 mg / kg [≤ 60 kg], 45 mg [$>60\text{-}\leq 100$ kg], en 90 mg [>100 kg]) of de half-standaard dosering (HSD; 0.375 mg / kg [≤ 60 kg], 22.5 mg [$>60\text{-}1\leq 00$ kg], en 45 mg [>100 kg]) in week 0, 4 en iedere 12 weken tot week 40, of placebo in week 0 en 4 met crossover naar ustekinumab SD of HSD in week 12. [Landells 2015] In week 12 bereikte respectievelijk 67,6% en 69,4% van de patiënten die behandeld werden met ustekinumab HSD en SD een PGA 0 / 1 tegenover 5,4% van de placebogroep. Significant grotere proporties patiënten die werden behandeld met ustekinumab bereikten een PASI 75-respons (HSD, 78,4%;, SD, 80,6%; placebo, 10,68%) of PASI 90-respons (HSD, 54,1%; SD, 61,1%; placebo, 5,4%) in week 12 ten opzichte van de placebogroep.

Bijwerkingen

In week 40 waren alle 110 patiënten met meer dan 1 injectie ustekinumab behandeld; bij 81,8% van hen werd tot week 60 melding gemaakt van een bijwerking. De meest voorkomende categorie bijwerkingen was de categorie infecties en infestaties. Hierin werden vooral nasofaryngitis (34,5%), bovensteluchtweginfecties (12,7%), en faryngitis (8,2%) genoemd. Eén van de 508 ustekinumabinjecties was geassocieerd met een reactie op de injectieplaats. [Landells 2015]

Conclusies

Niveau 2	De standaarddosering ustekinumab is een effectieve behandeling voor adolescenten van 12-17 jaar met matig tot ernstige plaque psoriasis. De bijwerkingen zijn in het eerste jaar voornamelijk infectieus van aard. <i>AbuHilal 2015, Dixit 2013, Fotiadou 2011, Garber 2015, Landells 2015</i>
----------	---

Overwegingen

Ustekinumab is sinds 2015 geregistreerd voor matige tot ernstige plaque psoriasis bij adolescenten van twaalf jaar en ouder die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor lichttherapie of systemische therapieën. Langetermijnveiligheidsgegevens van ustekinumab bij kinderen met psoriasis zijn niet beschikbaar.

Aanbevelingen

Ustekinumab is sinds 2015 geregistreerd voor matige tot ernstige plaque psoriasis bij adolescenten van twaalf jaar en ouder die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor lichttherapie of systemische therapieën. Dosering bij adolescenten < 60 kg is 0,75 mg / kg. Bij gewicht $\geq 60 \leq 100$ kg wordt 45 mg gegeven, >100 kg 90 mg. Toediening op week 0, 4 en daarna elke twaalf weken.

Referenties

- AbuHilal M, Ho N. Successful treatment of severe psoriasis in an adolescent with ustekinumab. *Pediatr Dermatol* 2015;32(3):377-80.
- Adamski Z, Dudziak M, Zakrzewska K. Etanercept in dermatological practice - authors' own experience in the treatment of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *Post Dermatol Alergol* 2011;28:435-41.
- Alli N, Gungor E, Karakayali G, Lenk N, Artuz F. The use of cyclosporin in a child with generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139(4):754-5.

- Alvarez AC, Rodriguez-Nevaldo I, De Argila D, et al. Recalcitrant pustular psoriasis successfully treated with adalimumab. *Pediatr Dermatol* 2011;28:195-7.
- Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(6):742-3.
- Balak DM, Oostveen AM, Bousema MT, et al. Effectiveness and safety of fumaric acid esters in children with psoriasis: a retrospective analysis of 14 patients from The Netherlands. *Br J Dermatology* 2013;168:1343-7.
- Beikert FC, Augustin M, Radtke MA. Etanercept in juvenile psoriasis. *Hautarzt* 2012;63:406-10.
- Benoit S, Hamm H. Psoriasis from a prosthesis: Unusual koebner phenomenon in a girl with autoamputation of the leg. *Pediatr Dermatol* 2013;30(5):e106-e107.
- Berth-Jones J. The use of ciclosporin in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005;16(5-6):258-77.
- Beylot C, Puissant A, Bioulac P, Saurat JH, Pringuet R, Doutre MS. Particular clinical features of psoriasis in infants and children. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1979;87:95-7.
- Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2):171-82.
- Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2007;24(1):76-80.
- Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. *J Dermatolog Treat* 2005;16:350-2.
- Chao PH, Cheng YW, Chung MY. Generalized pustular psoriasis in a 6-week-old infant. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 352-4.
- Choi YJ, Hann SK, Chang SN, Park WH. Infantile psoriasis: successful treatment with topical calcipotriol. *Pediatr Dermatol* 2000;17(3):242-4.
- Clayton TH, Harrison PV, Nicholls R, Delap M. Topical tacrolimus for facial psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;149(2):419-20.
- Collin B, Ogboli M, Moss C. Methotrexate therapy in 10 children with severe plaque psoriasis: P-29. *Br J Dermatol* 2006;155(Suppl. 1):33.
- Dammeier N, Schubert V, Hauser TK, et al. Case report of a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy under treatment with dimethyl fumarate. *BMC Neurol* 2015;15:108.
- Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1996;135(3):390-3.
- Dini V, Barbanera S, Romanelli M. Efficacy of adalimumab for the treatment of refractory paediatric acrodermatitis continua of hallopeau. *Acta Derm Venereol* 2013;93:588-9.
- Dixit S, Shumack S, Fischer G. Ustekinumab in the treatment of severe paediatric psoriasis. *Australas J Dermatol* 2013;54:147.
- Dogra S, Handa S, Kanwar AJ. Methotrexate in severe childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2004;21(3):283-4.
- Dogra S, Kumaran MS, Handa S, Kanwar AJ. Methotrexate for generalized pustular psoriasis in a 2-year-old child. *Pediatr Dermatol* 2005;22(1):85-6.
- Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013;368:1657-8.
- Ersoy-Evans S, Altaykan A, Sahin S, Kölemen F. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol* 2008;25(6):599-605.
- Fabrizi G. Calcipotriol and psoriasis in children. *J Dermatol Treat* 1997;8(4):221-3.
- Fabrizi G, Guerriero C, Pagliarello C. Etanercept in infants: suberythrodermic, recalcitrant psoriasis in a 22 month-old child successfully treated with etanercept. *Eur J Dermatol* 2007;17(3):245.
- Farber EM, Nall L. Childhood psoriasis. *Cutis* 1999;64(5):309-14.
- Farnsworth NN, George SJ, Hsu S. Successful use of infliximab following a failed course of etanercept in a pediatric patient. *Dermatol Online J* 2005;11(3):11.
- Feicht G. Psoriasis pustulosa in children. *H+G-Zeitschrift-fur-Hautkrankheiten* 1982;57(22):1694-6.
- Floristan U, Feltes R, Ramirez P, Alonso ML, de Lucas R. Recalcitrant Palmoplantar Pustular Psoriasis Treated with Etanercept. *Pediatr Dermatol* 2011;28:349-50.
- Fotiadou C, Lazaridou E, Giannopoulou C, Ioannides D. Ustekinumab for the treatment of an adolescent patient with recalcitrant plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011;21:117-8.
- al-Fouzan AS, Nanda A. UVB phototherapy in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1995;12(1):66.

- Fraga NA, Paim MdeF, Follador I, Ramos AN, Rego VR. Refractory erythrodermic psoriasis in a child with an excellent outcome by using etanercept. *An Bras Dermatol* 2011;86:144-7.
- Garber C, Creighton-Smith M, Sorensen EP, Dumont N, Gottlieb AB. Systemic Treatment of Recalcitrant Pediatric Psoriasis: A Case Series and Literature Review. *J Drugs Dermatol* 2015;14(8):881-6.
- Geel van MJ, Mul K, Oostveen AM, van de Kerkhof PCM, De Jong EMGJ, Seyger MMB. Calcipotriol / bêtamethasone dipropionate ointment in mild-to-moderate paediatric psoriasis: Long-term daily clinical practice data in a prospective cohort. *Br J Dermatol* 2014;171(2):363-9.
- Geel (a) van ML, Mul K, de Jager MEA, van de Kerkhof PCM, de Jong MGJ, Seyger MMB. Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systemic evidence-based update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;9(3):425-37.
- Geel (b) van MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns EP, et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: Long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat* 2015;26(5):406-12.
- Geel (c) van MJ, van de Kerkhof PC, Oostveen AM, de Jong EM, Seyger MM. Fumaric acid esters in recalcitrant pediatric psoriasis: A prospective, daily clinical practice case series. *J Dermatolog Treat* 2015 Oct 9:1-7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26452994.
- Gerdes S, Domm S, Mrowietz U. Long-term treatment with fumaric acid esters in an 11-year-old male child with psoriasis. *Dermatology* 2011;222:198-200.
- Gooderham M, Debarre JM, Keddy-Grant J, Xu Z, Kurvits M, Goodfield M. Safety and efficacy of calcipotriol plus bêtamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in adolescents 12-17 years of age. *Br J Dermatol* 2014;171(6):1470-7.
- Guerrier CJ, Porter DI. An open assessment of 0.1% dithranol in a 17% urea base ('Psoradrate' 0.1%) in the treatment of psoriasis of children. *Curr Med Res Opin* 1983;8(6):446-50.
- Herz G, Blum G, Yawalkar S. Halobetasol propionate cream by day and halobetasol propionate ointment at night for the treatment of pediatric patients with chronic, localized plaque psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(6 Pt 2):1166-9.
- Hoang JK, Burruss J. Localized cutaneous *Cryptococcus albidus* infection in a 14-year-old boy on etanercept therapy. *Pediatr Dermatol* 2007;24(3):285-8.
- Ivker RA, Grin-Jorgensen CM, Vega VK, Hoss DM, Grant-Kels JM. Infantile generalized pustular psoriasis associated with lytic lesions of the bone. *Pediatr Dermatol* 1993;10(3):277-82.
- Jager (a) de ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(6):1013-30.
- Jager (b) de MEA, van de Kerkhof PCM, De Jong EMGJ, Seyger MMB. Dithranol therapy in childhood psoriasis: Unjustifiably on the verge of falling into oblivion. *Dermatology* 2010;220(4):329-32.
- Jain VK, Aggarwal K, Jain K, Bansal A. Narrow-band UVB phototherapy in childhood psoriasis. *Int J Dermatol* 2007;46(3):320-2.
- Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. *Pediatr Dermatol* 1998;15(2):144-6.
- Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol* 2006;31(2):196-9.
- Kalla G, Goyal AM. Juvenile generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1996;13(1):45-6.
- Kaur I, Dogra S, De D, Kanwar AJ. Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis: further experience in 24 children from India. *Pediatr Dermatol* 2008;25(2):184-8.
- Gunther CH, Schmitt J, Wozel G. Successive use of fumaric acid esters for the treatment of psoriasis vulgaris in a 14-year-old patient. *Haut* 2004;15:28-30.
- Kamer B, Pyziak K, Krawczyk T, Socha-Banasiak A, Rotsztein H. A rare case of psoriasis resembling diaper dermatitis. *Prz Pediatr* 2012;42(3):160-1.
- Kerkhof van de PC. Generalized pustular psoriasis in a child. *Dermatologica* 1985;170(5):244-8.
- Kilic SS, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Karadeniz A, Ildirim I. Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2001;18(3):246-8.
- Kim BS, Shin S, Youn JI, Lee YS. Treatment of erythrodermic psoriasis with etretinate. *Ann Dermatol* 1991;3(2):107-11.
- Kimball AB, Gold MH, Zib B, Davis MW. Clobetasol propionate emulsion formulation foam 0.05%: review of phase II open-label and phase III randomized controlled trials in steroid-responsive dermatoses in adults and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(3):448-54, 454.
- Kumar B, Dhar S, Handa S, Kaur I. Methotrexate in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1994;11(3):271-3.

- Landells I, Paller AS, Pariser D, et al. Efficacy and safety of etanercept in children and adolescents aged \geq 8 years with severe plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2010;20:323-8.
- Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(4):594-603.
- Langley RG, Paller AS, Hebert AA, et al. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:64-70.
- Lernia di V, Stingeni L, Boccaletti V, et al. Effectiveness and safety of cyclosporine in pediatric plaque psoriasis: a multicentric retrospective analysis. *J Dermatolog Treat* 2015;16:1-15.
- Mahe E, Bodemer C, Pruszkowski A, Teillac-Hamel D, de PY. Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol* 2001;137(11):1532-3.
- Mansouri P, Farshi S. Pimecrolimus 1 percent cream in the treatment of psoriasis in a child. *Dermatol Online J* 2006;12(2):7.
- Mazzotta A, Saraceno R, Esposito M, Chimenti S. Etanercept, childhood and long-term safety: a case of five years treatment. *Eur J Dermatol* 2011;21:776-7.
- Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, et al. PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015;372:1474-6.
- Oostveen AM, Beulens CA, van de Kerkhof PCM, De Jong EMGJ, Seyger MMB. The effectiveness and safety of short-contact dithranol therapy in paediatric psoriasis: A prospective comparison of regular day care and day care with telemedicine. *Br J Dermatol* 2014;170:454-7.
- Oostveen AM, de Jong EM, Donders AR, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Treatment of paediatric scalp psoriasis with calcipotriene / bêtamethasone dipropionate scalp formulation: effectiveness, safety and influence on children's quality of life in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(6):1193-7.
- Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(2 Pt 1):203-8.
- Otten MH, Prince FH, Ten Cate R, et al. Tumour necrosis factor (TNF)- blocking agents in juvenile psoriatic arthritis: are they effective? *Ann Rheum Dis* 2011;70:337-40.
- Pacifico L. Acute guttate psoriasis after streptococcal scarlet fever [2]. *Pediatr Dermatol* 1993;10(4):388-9.
- Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358(3):241-51.
- Paller (a) AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:762-8.
- Paller (b) AS, Eichenfield LF, Langley RG, et al. Subgroup analyses of etanercept in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:e38-e41.
- Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(2):280-7.
- Papoutsaki M, Costanzo A, Massotta A, Gramiccia T, Soda R, Chimenti S. Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis. *Br J Dermatol* 2006;154(1):181-3.
- Papp K, Thaci D, Marcoux D. Efficacy and safety of adalimumab versus methotrexate treatment in pediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: results from the 16-week randomized, double-blind period of a phase 3 study [abstract plus poster]. In: *The 23rd World Congress of Dermatology*. 2015.
- Park SB, Suh DH, Youn JI. A pilot study to assess the safety and efficacy of topical calcipotriol treatment in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1999;16(4):321-5.
- Pasic A, Ceovic R, Lipozencic J, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2003;20(1):71-7.
- Patrizi A, Costa AM, Fiorillo L, Neri I. Perianal streptococcal dermatitis associated with guttate psoriasis and / or balanoposthitis: a study of five cases. *Pediatr Dermatol* 1994;11(2):168-71.
- Patrizi A, Neri I, Rizzoli L, Varotti C. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1999;79(6):477.
- Pavicic Z, Kmet-Vizitin P, Kansky A. Etretnate in treating juvenile generalized pustular psoriasis. In: Farber EM, Cox AJ, editors. *Proceedings of the 4th international symposium on psoriasis*, Stanford University. Stanford: University Press, 1986:467.
- Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(6):727-9.

- Perez A. Calcitriol cream shows promise for psoriasis in children. *Am Fam Physician* 1994;50(5):1068.
- Perez A, Chen TC, Turner A, Holick MF. Pilot study of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for treating psoriasis in children. *Arch Dermatol* 1995;131(8):961-2.
- Philipp S, Ghislain P-D, Landells I. Efficacy, safety of adalimumab vs.methotrexate in pediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: results from the treatment withdrawal and double-blind retreatment periods of a phase 3 study [abstract plus poster]. In: *The 23rd World Congress of Dermatology*. 2015.
- Reich K, Hartl C, Gambichler T, Zschocke I. Retrospective data collection of psoriasis treatment with fumaric acid esters in children and adolescents in Germany (KIDS FUTURE study). *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:50-7.
- Rhee van der HJ, van Gelderen HH, Polano MK. Is the use of Ro 10-9359 (Tigason) in children justified? *Acta Derm Venereol* 1980;60(3):274-5.
- Rosenberg EW, Noah PW, Zanolli MD, Skinner RB, Jr., Bond MJ, Crutcher N. Use of rifampin with penicillin and erythromycin in the treatment of psoriasis. Preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 1986;14(5 Pt 1):761-4.
- Rosinska D, Wolska H, Jablonska S, Konca I. Etrinate in severe psoriasis of children. *Pediatr Dermatol* 1988;5(4):266-72.
- Ruiz-Villaverde R, Sanchez-Cano D, Abalos-Medina G. Adolescent plaque psoriasis: our experience using etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:976-7.
- Sachdev A, Shwayder T. Suspected rapid-onset neutropenia following etanercept use: disproved following rechallenge and lessons to be learned. *Int J Dermatol* 2013;52:1287-8.
- Safa G, Loppin M, Bousser AM, Barbarot S. Etanercept in a 7-year-old boy with severe and recalcitrant psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(2 Suppl):S19-S20.
- Saggese G, Federico G, Battini R. Topical application of 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) is an effective and reliable therapy to cure skin lesions in psoriatic children. *Eur J Pediatr* 1993;152(5):389-92.
- Salleras M, Sanchez-Regana M, Umberto P. Congenital erythrodermic psoriasis: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 1995;12(3):231-4.
- Sarkar S, Das K, Roychoudhury S, et al. Pseudotumor cerebri in a child treated with acitretin: a rare occurrence. *Indian J Pharmacol* 2013;45:89-90.
- Schubert B, Seitz CS, Bocker EB, Hamm H. Exanthematous infantile psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(8):680-2.
- Siegfried EC, Eichenfield LF, Paller AS, Pariser D, Creamer K, Kricorian G. Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:769-74.
- Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(4):713-6.
- Steeman ASM, Balak DMW, Seyger MMB, Thio HB, Bousema MT. Fumaraten bij een meisje van vijftien jaar met psoriasis!. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2012;22:308-10.
- Steinz K, Gerdes S, Domm S, Mrowietz U. Systemic treatment with fumaric acid esters in six paediatric patients with psoriasis in a psoriasis centre. *Dermatology* 2014;229(3):199-204.
- Torchia D, Terranova M, Fabbri P. Photosensitive psoriasis in a vitiligo patient. *J Dermatol* 2006;33(12):880-3.
- Travis LB, Silverberg NB. Psoriasis in infancy: therapy with calcipotriene ointment. *Cutis* 2001;68(5):341-4.
- Vincent F, Ross JB, Dalton M, Wort AJ. A therapeutic trial of the use of penicillin V or erythromycin with or without rifampin in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(3 Pt 2):458-61.
- Zamberk P, Velazquez D, Campos M, Hernanz JM, Lazaro P. Paediatric psoriasis--narrowband UVB treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(4):415-9.
- Zvulunov A, Anisfeld A, Metzker A. Efficacy of short-contact therapy with dithranol in childhood psoriasis. *Int J Dermatol* 1994;33(11):808-10.

Psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat (2011)

Psoriasis flexularis en/of psoriasis genitalis

P. van de Kerkhof, C.L.M. van Hees

Uitgangsvragen psoriasis inversa

- Wat is de effectiviteit van de behandeling, (uitgedrukt in percentage patiënten met nagenoeg volledige remissie ($\geq 90\%$), het percentage met partiële remissie ($\geq 75\%$) (en / of remissieduur en / of percentages verbetering uitgedrukt in PASI, 'global severity', 'body surface area', 'clearance') bij patiënten met respectievelijk psoriasis inversa (psoriasis flexularis en / of psoriasis genitalis) en / of psoriasis in het gelaat, met
 - Lokale therapie
 - Lichttherapie, inclusief re-PUVA, re-UVB en laser
 - MTX
 - Fumaraten
 - Biologics
 - Acitretine
 - Ciclosporine.

- Wat zijn de bijwerkingen en wat is de veiligheid van de behandeling bij patiënten met respectievelijk psoriasis inversa (psoriasis flexularis en / of psoriasis genitalis) en / of psoriasis in het gelaat, met
 - Lokale therapie
 - Lichttherapie, inclusief re-PUVA, re-UVB en laser
 - MTX
 - Fumaraten
 - Biologics
 - Acitretine
 - Ciclosporine.

Samenvatting

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

Introductie

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

Samenvatting van de literatuur

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

- MEZZ: MEDLINE
- BIZZ: Biosis
- EMZZ: Embase
- CBIB: Current contents
- SCZZ: SciSearch
- PASC: Pascal

- JIST: Japanese Science and Technology
- HUMN: CAB Global Health
- HLTH: Health Periodicals Database
- DDNS: Derwent Drug File
- IPAB: International Pharmaceutical Abstracts.

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

Epidemiologie

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

De frequentie van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat is geschat door vragenlijstonderzoek. Uit Tabel 50 kan worden geconcludeerd dat patiënten in 17-29% van de gevallen vinden dat ze psoriasis in het gelaat hebben, psoriasis inversa bij 8-36% voorkomt en genitale psoriasis bij 29-40%.

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

Tabel 50. Prevalentie van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat; op basis van gegevens uit vragenlijsten

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

* % patiënten met psoriasis op het voorhoofd

§ % patiënten met psoriasis in het gelaat als eerste uiting

Tabel 51. Frequentie van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat (gegevens uit ziekenhuisregistraties)

Referentie	Aantal patiënten	Subgroep	% patiënten aangedaan	
			Gelaat	Inversa
Wang 2005	709	Volwassenen		6,8
Nanda 1990	112	Kinderen	46	
Puissant 1970	100	Kinderen	39	8
Nyfors 1975	245	Kinderen	43	

Conclusies

Niveau 3	<p>Psoriasis in het gelaat komt bij 17-46% en psoriasis inversa bij 6,8-36% van de patiënten met psoriasis voor. Daarom kan psoriasis op deze locaties niet worden beschouwd als een zeldzame manifestatie.</p> <p><i>C Dubertret 2006, Fauéré 2005, Farber 1968, Farber 1974, van de Kerkhof 2000, Nanda 1990, Nyfors 1975, Puissant 1970, Wang 2005</i> <i>D van de Kerhof 2007</i></p>
----------	--

Aanbeveling

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

Klinische kenmerken

Psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat kunnen zich presenteren zonder tekenen van chronische plaque psoriasis op andere plaatsen maar ook als onderdeel van chronische plaque psoriasis. Psoriasis inversa wordt niet beschouwd als een aparte ziekte-entiteit, maar als een speciale locatie van chronische plaque psoriasis. Tabel 52 geeft een overzicht van de locaties die betrokken kunnen zijn. [Wang 2005]

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

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

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

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

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

Bijzondere locaties zijn oorspsoriasis en psoriasis van de oogleden. Otitis externa met psoriatische kenmerken is waargenomen bij 18% van de psoriasispatiënten. [Farber 1992] Preventie van oorspsoriasis kan worden bereikt door het vermijden van pulken of krabben en door zorgvuldige reiniging. In een recente studie werden 62 ogen van 31 psoriasispatiënten en 60 ogen van 30 gezonde controles bestudeerd, waarbij gekeken werd naar pathologie van het voorsegment. [Erbagci 2003] Geen van de controles had een oogafwijking tegen 67,74% bij de psoriasispatiënten. De meest voorkomende afwijking is blefaroconjunctivitis (64,5%), soms in combinatie met andere afwijkingen, zoals niet-specifieke corneatroebeling (n = 4), cataract (n = 3), beide aandoeningen (n = 2) en pigmentdispersiesyndroom (n = 2). Ook is de break-uptime (BUT) van de traanfilm aanzienlijk korter in vergelijking met gezonde personen. [Erbagci 2003, Karabulut 1999]

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

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

Tabel 52. Locaties aangedaan bij psoriasis inversa [Wang 2005]

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

Conclusies

Niveau 4	Psoriasis in het gelaat is een prognostische marker die duidt op een ernstigere vorm van psoriasis. Psoriasis inversa is geen prognostische marker. <i>C Park 2004</i> <i>D van de Kerkhof 2007</i>
Niveau 4	Psoriasis in het gelaat en psoriasis inversa kunnen niet worden beschouwd als afzonderlijke ziekte-entiteiten, maar veeleer als variatie op de locatie van voorkomen. <i>D van de Kerkhof 2007</i>

Niveau 3	Klinische kenmerken van psoriasis in het gelaat suggereren dat er drie subtypen te onderscheiden zijn: haarlijnspsoriasis, sebo-psoriasis en 'echte' gelaatpsoriasis. <i>C Woo 2008</i> <i>D van de Kerkhof 2007</i>
Niveau 4	Otitis externa en oculaire manifestaties moeten worden onderkend, aangezien deze de kwaliteit van leven drastisch kunnen verminderen. <i>D van de Kerkhof 2007</i>

Pathogenetische aspecten

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

Bij psoriasis in het gelaat is ook gesuggereerd dat het veroorzaakt wordt door microbiële factoren. Er is echter geen associatie aangetoond tussen laesies in het gelaat en bacteriële overgroei of candidagroei, met uitzondering van *Malassezia furfur*, die een statistisch significante associatie met psoriasis (sebo-psoriasis) in het gelaat liet zien. [Rosenberg 1989] Bij hiv-positieve patiënten werden seborrhoïsch eczeem, verergering van psoriasis en uitgebreide vormen van psoriasis in gelaat beschouwd als huidaandoeningen die verband houden met deze vorm van verworven immunodeficiëntie. [Chen 2003] Het is mogelijk dat overgroei van *Malassezia furfur* relevant is bij deze patiënten. In welke mate de overmatige groei van *Malassezia furfur* relevant is voor de behandeling van psoriasis in het gelaat moet nog worden onderbouwd.

Verder moet de reactie op UV-straling worden beschouwd als een relevante factor in de pathogenese van psoriasis in het gelaat. Tijdens langdurige PUVA-behandeling is het ontstaan van psoriasis in het gelaat of seborrhoïsch eczeem beschreven. [Tegner (a) 1983 A, Tegner (b) 1983, Verhagen 1984] Deze verandering in de morfologie en locatie door PUVA zet vraagtekens bij de algemene overtuiging dat UV-straling helpt tegen psoriasis. In verschillende vragenlijsten werd de vraag of de psoriasisplekken verergeren na blootstelling aan de zon meegenomen. [Braun-Falco 1972, Farber 1968, Farber 1974, Lane 1937, Lomholt 1963] Bij 14-20% van de patiënten met psoriasis verergerde deze door zonlicht. In een meer gedetailleerd vragenlijstonderzoek van Ros en Eklund werd lichtgevoelige psoriasis gemeld bij slechts 5,5% van de patiënten. [Ros 1987] Een licht huidtype en instabiele eruptieve psoriasis [Szabo 1965] werden in verband gebracht met lichtgevoelige psoriasis.

Exacerbatie van lichtgevoelige psoriasis trad meestal op in het vroege voorjaar. Bij 21% van de patiënten met lichtgevoelige psoriasis was het gelaat betrokken. [Ros 1987] Interessant is een studie die vermeldt dat ongeveer de helft van de patiënten met lichtgevoelige psoriasis een voorgeschiedenis van polymorfe lichteruptie (PLE) had met psoriasis als vervolg op hun PLE-laesies. [Ros 1986]

Bij patiënten met een lichtgevoelige psoriasis zijn de UVA- en UVB-drempelwaarden in wezen normaal. [Ros 1986] UVB-provocatie van psoriasislaesies kon worden aangetoond in 12 van de 35 patiënten met lichtgevoelige psoriasis en in 11 van deze 35 patiënten werd een psoriasislaesie veroorzaakt door UVA-provocatie. Het wordt aangeraden om de reactie op lichtprovocatie te evalueren na 3-4 weken, omdat er ook een vertraagde reactie kan optreden bij patiënten met een lichtgevoelige psoriasis. [Kudoh 1988] Lichtgevoelige psoriasis kan ook samen voorkomen met systemische lupus erythematosus en met actinisch

reticuloïd. [Millns 1978, Sahoo 2002] Deze waarnemingen wijzen erop dat fotodermatosen in zeldzame gevallen predisponeren voor lichtgevoelige psoriasis in het gelaat.

Conclusies

Niveau 3	Bewijs dat microbiologische factoren relevant zijn voor psoriasis in het gelaat en psoriasis inversa is vrijwel afwezig. <i>C Rosenberg 1989</i> <i>D van de Kerhof 2007</i>
Niveau 3	De reactie op UV-straling van psoriasis in het gelaat is variabel. Ten minste 5% van de psoriasispatiënten heeft lichtgevoelige psoriasis. <i>C Braun-Falco 1972, Farber 1968, Farber 1974, Lane 1937, Lomholt 1963</i> <i>D van de Kerhof 2007</i>

Aanbeveling

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

Antimicrobiële behandelingen

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

In een dubbelblinde, parallelle, vergelijkende studie bij 40 patiënten met psoriasis inversa werd 2% eosine vergeleken met eosine 2% in combinatie met 0,3% chloorxylenol. [Leigheb 2000] De combinatie bleek effectiever na de eerste week, maar na twee en vier weken waren beide behandelingen even effectief in vergelijking met de uitgangswaarde. Hoewel verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde is aangetoond, is de werkzaamheid van antiseptische behandelingen versus placebo niet aangetoond. [Leigheb 2000]

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

Conclusie

Niveau 3	Er zijn geen aanwijzingen dat antiseptische behandeling effectief is bij psoriasis inversa. <i>C Leigheb 2000</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat antimycotische behandeling effectief kan zijn voor sebo-psoriasis in het gelaat. <i>C Doering 1985, Faergemann 1985</i>

Overwegingen

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

Aanbeveling

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

Ditranol en teerbehandeling

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

Conclusie

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

Overwegingen

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

Aanbeveling

De verkleuring en de huidirritatie beperken het gebruik van ditranol en teer. Ditranol en teerbehandeling zijn dan ook niet geïndiceerd als eerstelijnsbehandeling, uitgezonderd als eerstelijnsalternatieven falen.

Lokale corticosteroïden

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

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

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

Conclusie

Niveau 3	<p>Het bewijs voor de werkzaamheid en veiligheid van lokale corticosteroïden wordt ondersteund door een niet-vergelijkende studie bij gebruik tot twaalf weken en een dubbelblinde gerandomiseerde vehicle-controlled studie bij gebruik gedurende vier weken.</p> <p><i>B Kreuter 2006</i> <i>C Lebwohl 2001</i></p>
----------	---

Overwegingen

Uit tekstboeken blijkt dat lage klasse (klasse 1-2) lokale corticosteroïden effectief en veilig zijn, terwijl corticosteroïden uit de middenklasse (klasse 2-3) periorale dermatitis en striae veroorzaken, vooral op langere termijn.

Aanbevelingen

Lokale corticosteroïden met een sterkteklasse 1-2 zijn eerste keuze behandelingen bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat, gedurende een beperkte periode. Deze behandeling wordt bij voorkeur gevolgd door niet-corticosteroïde medicatie.

Vitamine D-analogen

Vitamine D3-analogen worden gebruikt bij de behandeling van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat en het is de mening van experts dat vitamine D3-behandeling als monotherapie, maar met name in combinatie met een mild corticosteroïd, een belangrijke behandeloptie voor psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat is. Tabel 53 geeft een overzicht van de gegevens uit de literatuur.

Calcitriol 3 µg / g tweemaal daags is effectief gebleken bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat in een zes weken durende open-labelstudie, waarbij 40% van de patiënten een complete remissie, 50% een aanzienlijke of duidelijke verbetering liet zien en 10% een minimale verbetering; slechts één patiënt had een lichte vorm van voorbijgaande irritatie. [Langer 1996]

Calcipotriolcrème en -zalf lieten in diverse caseseries zien effectief te zijn bij de behandeling van patiënten met psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat. [Duweb 2003, Kienbaum 1996] De caseseries zijn goed beschreven, met behulp van een beoordeling van de ernst van het erytheem, de induratie en de schilfering; het zijn alleen geen vergelijkende onderzoeken.

Een vergelijkende analyse bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat is uitgevoerd met calcipotriolzalf 50 µg / g versus calcitriolzalf 3 µg / g tweemaal daags. [Ortonne 2003] Deze studie was een gerandomiseerde links-rechtsvergelijkende, onderzoekergeblindeerde studie, bij patiënten met psoriasis in het gelaat, haarlijn, retroauriculair en de buigplooien. Algemene beoordeling door de onderzoeker en de patiënt, evenals de beoordeling van de verdraagbaarheid werden uitgevoerd. 29 patiënten hadden laesies op het gelaat, 36 op de haarlijn, 56 retroauriculair en 30 in de buigplooien. Perilesionaal erytheem, perilesionaal

oedeem en branderigheid waren minder ernstig na behandeling met calcitriol in vergelijking met calcipotriol. 12% van de personen behandeld met calcipotriol versus 3% van de met calcitriol behandelde patiënten moest de behandeling staken vanwege irritatie.

Calcitriol en calcipotriol leidden tot complete remissie van ten minste één targetlaesie in 28% van de gevallen. De globale beoordeling van de verbetering door de onderzoekers was significant hoger voor laesies behandeld met calcitriol ($p < 0,02$). Bij patiënten met psoriasis inversa was de superioriteit van calcitriol duidelijk, met 67% complete of bijna-complete remissie versus 33% bij calcipotriol. [Ortonne 2003] Helaas geeft de studie geen cijfers wat betreft bijwerkingen en effectiviteit voor andere regio's dan de buigplooien. De gegevens suggereren dat de globale beoordeling door de onderzoekers van de verbetering versus baseline vergelijkbaar is tussen calcipotriol en calcitriol met betrekking tot het gelaat, haarlijn en retroauriculaire gebieden. Hoe dan ook, geen statistisch significant verschil werd waargenomen in de voorkeur qua werkzaamheid: 26% van de patiënten geeft aan dat beide behandelingen identiek zijn en 33% ervaart beter af te zijn met calcitriol tegen 22% van de patiënten die de voorkeur aan calcipotriol geven.

In een dubbelblinde parallele studie werden 50 patiënten met psoriasis inversa ($n = 5$) of psoriasis in het gelaat ($n = 44$) gerandomiseerd om tweemaal daags calcitriolzalf of tweemaal daags tacrolimus 0,1% zalf te gebruiken. Beide waren effectief en werden goed getolereerd maar tacrolimus was significant effectiever dan calcitriol; de target area score (TAS) verbeterde 67% vs. 51% ($p < 0,05$), het percentage complete remissie was 60% vs. 33% ($p < 0,05$). [Liao 2007]

Tabel 53. Effectiviteit en veiligheid van 2dd vitamine D-analogen bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat

Auteur	Medicament	Vehicle	Aantal patiënten	Gelaat / Inversa	Duur behandeling (weken)	% patiënten met complete of aanmerkelijke verbetering	% patiënten met irritatie	Evidence level
Duweb 2003	Calcipotriol	Crème	11	- / 11	6	91*	9 mild	C
Kienbaum 1996	Calcipotriol	Zalf	12	- / 12	6	83*	50 mild	C
Ortonne 2003	Calcipotriol	Zalf	75	29 / 30 [§]	6	33 [inversa]	12 ⁽⁺⁾	B
Ortonne 2003	Calcitriol	Zalf	75	29 / 30 [§]	6	67 [inversa]	3 ⁽⁺⁾	B
Langer 1996	Calcitriol	Zalf	10	10 / -	7	90* / 40	10 mild	C
Nakayama 2000	Tacalcitol	Zalf	4	4 / -	6	100	0	C
Tadaki 1996	Tacalcitol	Zalf	15	15 / -	6	86	0	C
Liao 2007	Calcitriol	Zalf	24	22 / 2	6	33	16% na 2 weken, 0 na 6 weken*	A2

[§] 56 patiënten hadden retroauriculaire psoriasis en 36 hadden haarlijnsoriasis

⁽⁺⁾ gestaakt door irritatie, * steken/branden.

Conclusies

Niveau 2	Vitamine D-analogen zijn effectief bij de behandeling van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat. <i>A2 Liao 2007</i> <i>B Ortonne 2003</i> <i>C Duweb 2003, Kienbaum 1996, Langer 1996</i>
Niveau 3	Calcitriol is superieur over calcipotriol wat betreft veiligheidsprofiel. <i>B Ortonne 2003</i>

Aanbevelingen

Vitamine D3-analogen zijn eerste keuze behandelingen bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat. Calcitriol geeft hierbij minder bijwerkingen van erytheem en irritatie dan calcipotriol.

Calcineurineremmers

Lokale behandeling met de calcineurineremmer tacrolimus 0,03% of 0,1% zalf of pimecrolimuscrème 1%, is uitgegroeid tot een gangbare behandeling van atopische dermatitis. Bij chronische plaque psoriasis (niet de psoriasis inversa of psoriasis in het gelaat) zijn de commercieel verkrijgbare formuleringen van tacrolimus niet effectief. Echter, voor psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat neemt het bewijs voor de werkzaamheid en veiligheid van de actuele formuleringen van tacrolimus en pimecrolimus toe (Tabel 54).

Tacrolimus 0,1% zalf blijkt een doeltreffende en veilige behandeling te zijn van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie. [Lebwohl 2004] Pimecrolimus 1% crème is aangetoond doeltreffend en veilig voor de behandeling van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat in een dubbele blinde, gerandomiseerde studie. [Gribetz 2004] In verschillende open-labelstudies wordt de werkzaamheid van tacrolimus gesuggereerd. [Clayton 2003, Freeman 2003, Kroft 2005, Steele 2005, Yamamoto 2000, Yamamoto 2003] Het percentage patiënten dat een complete remissie bereikt varieert tussen 46 en 92% en werkzaamheid kan binnen twee weken worden aangetoond. Vergelijking tussen pimecrolimus en tacrolimus is moeilijk omdat het percentage dat complete remissie bereikt niet bekend is voor pimecrolimus. Echter, bij een vergelijking van de twee producten met behulp van het percentage complete remissie en uitstekende verbetering (voor tacrolimus) versus het percentage complete en bijna-complete remissie (voor pimecrolimus), blijkt het totale succespercentage ongeveer gelijk te zijn.

Enkele meldingen van gebruik van tacrolimuszalf bij ernstige gevallen van psoriasis in het gelaat suggereren een hoge effectiviteit in deze situatie. [Clayton 2003, Kroft 2005] Bij kinderen met psoriasis inversa is tacrolimus ook effectief gebleken. [Steele 2005]

In een vergelijkende studie tussen tacrolimus 0,1% zalf en het corticosteroïd clobetason butyraat 0,05% zalf werd aangetoond dat tacrolimuszalf en clobetason butyraatzalf een vergelijkbare werkzaamheid en bijwerkingprofiel hebben. [Kleyn 2005] In totaal 28 patiënten werden gerandomiseerd in deze dubbelblinde vergelijkende studie. Bij 21 patiënten was het gelaat aangedaan, bij 21 het genitale gebied, bij 11 de axillaire regio en bij 12 patiënten de submammaire regio. Tabel 54 geeft een overzicht van de resultaten. Na 6 weken behandeling gaven beide lokale middelen een aanzienlijke en vergelijkbare daling van de grootte van het aangedane gebied. Door behandeling met tacrolimus in een open-labelstudie gedurende nog 6 weken resulteerde in een lichte verbetering van het resultaat na 6 weken behandeling. Een of meer van de volgende bijwerkingen, branden, roodheid en jeuk, werden

waargenomen bij ten minste 27% van de patiënten. In de open-labelfase waren de bijwerkingen mild en traden deze slechts op bij een paar patiënten. Een patiënt moest de behandeling met tacrolimus na 1 week staken als gevolg van ernstige jeuk.

De werkzaamheid en veiligheid van pimecrolimus 1% crème en tacrolimus 0,1% zalf bij genitale psoriasis is beschreven in een aantal casereports. [Amichai 2004, Rallis 2005] Er wordt gesuggereerd dat calcineurineremmers effectief zijn en goed verdragen worden bij deze aandoening.

In een dubbelblinde parallele studie werden 50 patiënten met psoriasis inversa (n = 5) of psoriasis in het gelaat (n = 44) gerandomiseerd om 2 x daags calcitriolzalf of 2 x daags tacrolimus 0,1% zalf te gebruiken. Beiden waren effectief en werden goed getolereerd, maar tacrolimus was significant effectiever dan calcitriol; de target area score (TAS) verbeterde 67% vs. 51% ($p < 0,05$), het percentage complete remissie was 60% vs. 33% ($p < 0,05$). [Liao 2007]

In een onderzoeker initiated open label prospectieve trial werden 20 patiënten met psoriasis in het gelaat behandeld met pimecrolimus 1% crème 2 x daags gedurende 8 weken en nog 8 weken gevolgd. Bij 74.3% van de patiënten was er een significante verbetering van de totale symptoomscore na 8 weken en 48.5% na 16 weken. [Jacobi 2008]

Tabel 54. Effectiviteit en veiligheid van 2dd calcineurineremmers bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat

Auteur	Formule	Aantal patiënten	Gelaat / Inversa	Duur behandeling (weken)	% patiënten met complete of aanmerkelijke verbetering	% patiënten met irritatie	Evidence level
Lebwohl 2004	Tacr. 0,1% zalf	112Tacr / 55V	(+ and or +) 112	8	Tacr. 66, 7 vs.v. 36, 8*	Tot 8%	A2
Lebwohl 2005	vs. vehicel				Tacr. 40 vs.v. 11	≈vehicel	
			- / 67	8	Tacr. 48 vs.v. 14	mild	
			45 / -	8	Tacr. 42 vs.v. 6		
Gribetz 2004	Pim. 1% creme vs. vehicel	28Pim / 29V	- / 28	8	Pim71 vs.v. 20.7*	Tot 6,9	A2
						≈vehicle mild	
Freeman 2003	Tacr. 0,1% zalf	21	13 / 13	8	81	9 mild	C
			- / 16	8	81		
			21 / -	8	81		
Yamamoto en Nishioka 2003	Tacr. 0,% zalf	21	21 / -	4	47	18 mild	C
Yamamoto en Nishioka 2000	Tacr. 0,1% zalf	11	11 / -	4	45	0%	C
Kroft 2005	Tacr. 0,1% zalf	1 ernstig	1 / -	20	(100)1 / 1	0	C
Clayton 2003	Tacr. 0,1% zalf	4 ernstig	4 / -	8	(100)4 / 4	0	C
Steele 2005	Tacr. 0,1% zalf	13 kinderen	13 / -	2	92	7,7 mild	C
Liao 2007	Tacr. 0,1% zalf	25	22 / 3	6	60	12 na 2 weken, 4% na 6 weken*	A2
Jacobi 2008	Pim 1% crème	20	20	8	74		C

Tacr = Tacrolimus

V = Vehiculum

Pim = Pimecrolimus

* steken/branden

Tabel 55. Huidgebied op gevoelige plaatsen aangedaan met psoriasis (0-100%) gedurende behandeling met tacrolimus 0,1% zalf versus clobetasonbutyraat 0,05% zalf (n = 28 in de gerandomiseerde fase, n = 22 in de open-labelfase) [Kleyn 2005]

	Uitgangssituatie	Na 6 weken	Na 12 weken
Tacrolimus	32,4%	10,1%	
Clobetasonbutyraat	31,6%	14,0%	
Open label Tacrolimus*	X	12,0%	10,2%**

* 2 patiënten met tacrolimus en 4 patiënten met clobetason werden niet geïnccludeerd.

** Maar er werd geen significante verbetering gezien wat betreft de mate van erytheem, schilfering en induratie in de open-labelfase.

Conclusies

Niveau 1	De werkzaamheid van calcineurineremmers bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat is aangetoond in vier onafhankelijke A2-studies (twee placebogecontroleerde studies, een vergelijkende studie tegen clobetasonbutyraat en een vergelijkende studie tegen calcitriol). <i>A2 Gribetz 2004, Kleyn 2005, Lebwohl 2004, Liao 2007</i>
----------	---

Overwegingen

Calcineurineremmers zijn niet geregistreerd voor deze indicatie.

Aanbevelingen

Eerstekeusbehandeling van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat bestaat uit lokale corticosteroiden sterkteklasse 1 of 2 gedurende 2 tot 4 weken. Calcineurineremmers en vitamine D3-analogen kunnen zonodig ook worden toegepast. Calcineurineremmers kunnen ook voor de langere termijn worden voorgeschreven.

Foto(chemo)therapie

Bij patiënten met psoriasis in het gelaat moet fotosensitiviteit worden uitgesloten door ten minste een anamnese en indien sterke verdenking bestaat bij voorkeur door lichttesten. Andere fotosensitieve huidaandoeningen als cutane lupus erythematodes en polymorfe lichteruptie moeten eveneens worden uitgesloten.

Hoewel langdurige behandeling met PUVA kan leiden tot psoriasislaesies in het gelaat en op de handruggen, kan een kuur foto(chemo)therapie zeer effectief zijn als lokale behandeling niet aanslaat. Er zijn echter geen klinische studies beschikbaar om deze uitspraak te onderbouwen.

Conclusies

Niveau 4	Er zijn geen studies verricht die de effectiviteit en veiligheid van foto(chemo)therapie kunnen onderbouwen. Echter de klinische ervaring leert dat deze behandelingen ook psoriasis in het gelaat en psoriasis inversa kunnen verbeteren. <i>D van de Kerkhof 2007</i>
----------	--

Aanbeveling

Als lokale behandeling niet voldoende controle over de ziekte bewerkstelligt, is lichttherapie een optie voor psoriasis in het gelaat en psoriasis inversa.

Systemische behandelingen

Wanneer het gelaat en de buigplooien met psoriasis zijn aangedaan kan dat een aanzienlijke weerslag hebben op de ernst van psoriasis zoals ervaren door de patiënt. Daarom kan de betrokkenheid van deze gebieden in de psoriasis een argument zijn voor systemische behandeling of behandeling met biologics, als lokale behandelingen hebben gefaald. Tot nu toe is er geen enkele casestudie of vergelijkende studie beschikbaar om aan te tonen dat methotrexaat, ciclosporine, acitretine, fumaraten of biologics effectief zijn bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat.

Een observationele studie laat goede resultaten zien voor de behandeling van hardnekkige psoriasis inversa met botulinumtoxine type A. Vijftien patiënten werden behandeld met 50-100 E botulinetoxine in de axillae (7), submamair (6), bilnaad (7), liezen (5) en navel (1). Subjectieve en klinische verbetering trad op bij 87% van de patiënten. [Zanchi 2008]

Conclusies

Niveau 4	Er zijn geen studies over de effectiviteit van methotrexaat, ciclosporine, acitretine, fumaraten of biologics bij psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat. Uit de klinische praktijk komt de werkzaamheid van systemische behandelingen bij deze locaties wel naar voren. <i>D van de Kerkhof 2007</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat botulinetoxine effectief is in de behandeling van psoriasis inversa. <i>C Zanchi 2008</i>

Overwegingen

Botulinetoxine is niet geregistreerd voor de behandeling van psoriasis. De kosten zijn aanzienlijk.

Aanbeveling

Als lokale behandeling niet voldoende controle over de ziekte bewerkstelligt, is systemische behandeling een optie.

Referenties

- Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with ElidelR (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:742-43.
- Baz K, Yazici AC, Usta A, Ikizoglu G, Apa DD. Isolated lip involvement in psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2007;32:578-95.
- Bernhard JD, Person JR. Facial and eyelid psoriasis after cyclosporin withdrawal. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:401(Letter).
- Braun-Falco O, Burg G, Farber EM. Psoriasis: eine Fragebogenstudie bei 536 Patiënten. *Munch Med Wochenschr* 1972;114:1105-10.
- Chen MT, Cockerell CJ. Cutaneous manifestations of HIV Infections and HIV-related disorders. In: *Dermatology* (Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds). London: Mosby, 2003;1199-216.

- Clayton TH, Harrison PV, Nicholls R, Delap M. Topical tacrolimus for facial psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;149:419-20.
- Doering HF. Therapy and etiology of sebopsoriasis. *Z Hautkr* 1985;6:1940-50.
- Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, et al. On behalf of the EUOPSO patient survey. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. *Br J Dermatol* 2006;155:729-736.
- Duweb GA, Eldebani S, Alhaddar J. Calcipotriol cream in the treatment of flexural psoriasis. *Int J Tissue React* 2003;25:127-30.
- Erbagci I, Erbagci Z, Gungor K, Bekir N. Ocular anterior segment pathologies and tear film changes in patients with psoriasis vulgaris. *Acta Med Okayama* 2003;57:299-303.
- Faergemann J. Treatment of sebopsoriasis with itraconazole. *Mykoses* 1985;28:612-8.
- Farber EM, Bright RD, Nall ML. Psoriasis: a questionnaire survey of 2,144 patients. *Arch Dermatol* 1968;98:248-59.
- Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 1974;148:1-18.
- Farber EM. Ear psoriasis. *Cutis* 1992;50:105-7.
- Fauéré S, Adjadj L, Pawin H. How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol* 2005;19:2-6.
- Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, Lind L, Singer G, Lebwohl M. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:564-8.
- Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:731-8.
- Guin J. Eyelid dermatitis: experience in 203 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:755-65.
- Gül U, Kılıç A, Gönül M, Soylu S, Bilgili S, Han O. Psoriasis of the lips: an unusual localization. *Int J Dermatol* 2006;45:1369-10.
- Heller G. Niedrig konzentriertes Dithranol bei Psoriasis des Gesichtes. *Dermatol Monatschr* 1989;175:35-9.
- Jacobi A, Braeutigam M, Mahler V, Schultz E, Hertl M. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of 6 September 2011 facial psoriasis: A 16-week Open-label Study. *Dermatology* 2008;216:133-6.
- Karabulut AA, Yalvac IS, Vahaboglu H, Nurozler AB, Duman S. Conjunctival impression cytology and tear film changes in patients with psoriasis. *Cornea* 1999;18:544-8.
- Kerkhof van de PCM, de Hoop D, de Korte J, Cobelens SA, Kuipers MV. Patient compliance and disease management in the treatment of psoriasis in the Netherlands. *Dermatology* 2000;200:292-9.
- Kerkhof van de PC, Murphy GM, Austad J, Ljungberg A, Cambazard F, Duvold LB. Psoriasis of the face and flexures. *J Dermatolog Treat* 2007;18(6):351-60.
- Kienbaum S, Lehmann P, Ruzicka T. Topical Calcipotriol in the treatment of intertriginous psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;135:647-50.
- Kleyn CE, Woodcock D, Sharpe GR. The efficacy of 0.1% tacrolimus ointment compared with clobetasonebutyrate 0.05% ointment in patients with facial flexural or genital psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153(Suppl.1):33.
- Kreuter A, Sommer A, Hyun J, et al. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol* 2006;142:1138-43.
- Kroft EB, Erceg A, Maimets K, Vissers W, van der Valk PG, van de Kerkhof PC. Tacrolimus ointment for the treatment of severe facial plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol* 2005;19:249-51.
- Kudoh K, Obata M, Torivuki W, Tagami H. Photosensitive psoriasis provoked by a suberythematous dose of ultraviolet B light. *Dermatologica* 1988;176:138-42.
- Lane CG, Craford GM. Psoriasis: a statistical study of 231 cases. *Arch Dermatol* 1937;35:1051-61.
- Langer A, Stapor V, Verjans H, Elzerman J. Calcitriol ointment in the treatment of facial, hairline and retroauricular chronic plaque psoriasis. *J Dermatol Treat* 1996;7(Suppl.I):S15-S18.
- Lebwohl MG, Tan MH, Meador SL, Singer G. Limited application of fluticasone propionate ointment 0,005% in patients with psoriasis of the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:77-82.
- Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:723-30.

- Lebwohl M, Freeman A, Chapman MS, Feldman S, Hartle J, Henning A. Proven efficacy of tacrolimus for facial and intertriginous Psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1154(Letter).
- Leigheb G, Gallus D, Spano G. Treatment with psoriasis with an antiseptic combination, in a double-blind comparison versus eosin. *G Ital Dermatol Venereol* 2000;135:107-14.
- Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai EF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 ug / g ointment and tacrolimus 0,3 mg / g ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007;157:1005-12.
- Lomholt G. Influence of sun- and sea-bathing. In: *Psoriasis: prevalence, spontaneous course and genetics: a census study on the prevalence of skin diseases on the Faroe Islands*. Copenhagen: G.E.C. GAD 1963;113-4.
- Millns JL, Mc Duffie FC, Muller SA, Jordon RE. Development of photosensitivity and a systemic lupus erythematosus-like syndrome in a patient with psoriasis. *Arch Dermatol* 1978;114:1177-81.
- Nakayama J. Four cases of sebopsoriasis or seborrheic dermatitis of the face and scalp succesfully treated with 1 α -24(R)-dihydroxycholecalciferol (tacalcitol) cream. *Eur J Dermatol* 2000;10:528-32.
- Nanda A, Kaur S, Kaur I, Kumar B. Childhood psoriasis: an epidemiological survey of 112 patients. *Pediatr Dermatol* 1990;7:19-21.
- Nyfors A, Lemholt K. Psoriasis in children: a short review and a survey of 245 patients. *Br J Dermatol* 1975;92:437-48.
- Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF, et al. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3mcg g-1 ointment and calcipotriol 50 mcg g-1 ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauriculaire or flexural areas. *Br J Dermatol* 2003;148:326-33.
- Park JY, Rim JH, Choe YB, Youn YI. Facial psoriasis: comparison of patients with and without facial involvement. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:582-4.
- Puissant A. Psoriasis in children under the age of ten: a study of 100 observations. *Gazz Sanitaria* 1970;19:191-8.
- Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoukis C, et al. A Successful treatment of genital and facial psoriasis with tacrolimus ointment 0.1%. *Drugs Exp Clin Res* 2005;31:141-5.
- Ros AM, Wennersten G. Photosensitieve psoriasis- clinical findings and phototest results. *Photodermatol* 1986;3:317-26.
- Ros AM, Eklund G. Photosensitive psoriasis: an epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:752-8.
- Rosenberg EW, Noah PW, Skinner RB, van der Zwaag R, Weest SK, Browder JF. Microbial association of 167 patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1989;69:72-5.
- Sahoo B, Kumar B. The coexistence of photosensitive psoriasis with chronic actinic dermatitis. *Dermatology* 2002;204:77-9.
- Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:713-6.
- Szabo E, Horkay I. Untersuchungen über die Lichtreaktionen bei Psoriasis-Patienten. *Z Haut Geschlechtskr* 1965;39:425-9.
- Tadaki T, Kato T, Tagami H. Topical active vitamin D-3 analogue, 1,24-dihydroxycholecalciferol, an effective new treatment for facial seborrheic dermatitis. *J Dermatol Treat* 1996;7:139-4.
- Tegner (a) E. Observations on PUVA treatment of psoriasis and on 5-s-cysteinyl-dopa after exposure to uv light. *Acta Derm Venereol* 1983;107:1-68.
- Tegner (b) E. Seborrheic dermatitis of the face induced by PUVA treatment. *Acta Derm Venereol* 1983; 63:335-9.
- Thaci D, Paetzold S, Kaufmann R. Treatment of intertriginous and genito-anal psoriasis. *Aktuell Dermatol* 2003;29:505-8.
- Verhagen AR, van der Wiel AG, Wuite GG. A typical psoriasis of the face and hands after psoralen plus uv-a treatment. *Br J Dermatol* 1984;111:615-8.
- Wang G, Li C, Gao T, Liu Y. Clinical analysis of 48 cases of inverse psoriasis: a hospital based study. *Eur J Dermatol* 2005;15(3):176-8.
- Woo SM, Choi JW, Yoon HS, Jo SJ, Youn JI. Classification of facial psoriasis based on the distributions of facial lesions. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:959-63.
- Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus is effective for facial lesions of psoriasis. *Acta Dermatol Venereol* 2000;80:451(Letter).

- Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus: an effective therapy for facial psoriasis. *Eur J Dermatol* 2003;13:471-3.
- Yosipovitch G, Tang MBY. Practical management of psoriasis in the elderly: epidemiology, clinical aspects, quality of life, patient education and treatment options. *Drugs Aging* 2002;19:847-63.
- Zanchi M, Favot F, Bizarrini M, Piai M, Donini M, Sedona P. Botulinum toxin type-A for the treatment of inverse psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:431-6.

Kwaliteit van leven en behandeltevredenheid bij psoriasis (2017)

R.C. Melchers, P.M.J.H. Kemperman, O.D. van Cranenburgh

Bij chronische huidaandoeningen wordt toenemend waarde gehecht aan de ervaring en mening van de patiënt ten aanzien van zijn gezondheidstoestand en de behandeling van de huidaandoening. Dit patiëntperspectief wordt meestal vastgesteld door middel van vragenlijstonderzoek naar specifieke aspecten van de gezondheidstoestand en behandeling. Voorbeelden van deze aspecten, die in de internationale vakliteratuur ook wel “patient reported outcomes (PROs)” worden genoemd (FDA guidance 2009) zijn: ziekte-ernst, kwaliteit van leven, veiligheid, kosten-baten, therapietrouw, behandelvoorkeur en behandeltevredenheid. [Industry FGf 2009]

In dit hoofdstuk worden de volgende twee PROs besproken: (I) gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en (II) behandeltevredenheid. Per PRO worden na een beknopte inleiding de uitgangsvragen geformuleerd, waarna de evidentie uit de literatuur wordt samengevat. Er zijn drie verschillende zoekacties uitgevoerd met behulp van PubMed (zie bijlage 3A):

- Kwaliteit van leven
- Angst en depressie (emotioneel functioneren)
- Behandeltevredenheid.

De gehanteerde zoekstrategieën, in- en exclusiecriteria en beoordeling van de kwaliteit van de studies zijn opgenomen in de bijlage 3A. Er is voor gekozen om artikelen te includeren vanaf 2012, om een zo recent mogelijke update te kunnen verschaffen. Enkele studies van vóór 2012 worden besproken in de inleidende delen als extra achtergrondinformatie.

In de search werd gekeken of de onderzoeksvraag van studies overeenkwam met de PROs kwaliteit van leven en behandeltevredenheid. Studies met niet-gevalideerde vragenlijsten en studies niet betreffende psoriasispatiënten werden geëxcludeerd. Er is een selectie van 25 tijdschriften gemaakt waaruit artikelen werden geïncludeerd op basis van wetenschappelijke tijdschriften die publiceren over dermatologische en psychodermatologische onderwerpen, en op basis van “Scientific journal rankings (SJR)” en “Impact factor”.

Veelgebruikte vragenlijsten zullen per hoofdstuk kort worden besproken. In de huidige literatuur wordt met verschillende vragenlijsten gewerkt, wat het interpreteren van de uitkomsten minder universeel en betrouwbaar maakt. Om dit probleem in de toekomst te ondervangen is het initiatief International Dermatology Outcome Measures (IDEOM) opgericht. IDEOM streeft naar het ontwikkelen en valideren van metingen op het gebied van dermatologie met een focus op psoriasis ter harmonisering van uitkomstparameters. [Gottlieb 2015]

Op basis van de beschikbare evidentie is door de auteurs een conclusie getrokken en worden aanbevelingen gedaan. Dit hoofdstuk is toegespitst op volwassenen.

Kwaliteit van leven

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (KvL) omvat het lichamelijk, psychisch en sociaal functioneren en welbevinden van patiënten. [WHOQOL Group 1993] Psoriasis kan gepaard gaan met forse psychosociale klachten en negatieve impact op de KvL. [Krueger 1998] De KvL bij patiënten met psoriasis is vergelijkbaar met de KvL van mensen die lijden aan aandoeningen als kanker, diabetes en depressie. [Rapp 1999]

Kimball et al. beschreven dat psoriasis alle aspecten van KvL beïnvloedt, waaronder het lichamenlijk, psychisch, sociaal, seksueel, en arbeidsgerelateerd functioneren. [Kimball 2005] De ervaren KvL correleert niet één-op-één met ziekte-ernst zoals vaak door de arts wordt ingeschat. [Sampogna 2004] Kimball et al. propageren dan ook te kijken naar KvL in het bepalen van de effectiviteit van een behandeling. [Kimball 2005]

In een systematische review (werden 17 studies gevonden waaruit bleek dat psoriasispatiënten lichamenlijk ongemak, verminderd emotioneel functioneren, negatief lichamenlijk zelfbeeld en beperkingen in dagelijkse activiteiten, sociale contacten en werk rapporteerden. [de Korte 2004] Ook was ernstigere mate van psoriasis geassocieerd met een verminderde KvL. Uit een studie onder 492 patiënten met chronische huidaandoeningen (waaronder atopisch eczeem en psoriasis) werd een prevalentie van jeuk en vermoeidheid van 50% gevonden, waarvan 25% in ernstige mate. [Verhoeven 2007]

Uitgangsvragen

- Welke meetinstrumenten zijn er om KvL bij psoriasis te meten?
- Welke specifieke gevolgen ervaren patiënten met psoriasis op lichamenlijk, emotioneel en sociaal gebied?
- Welke invloed hebben specifieke therapieën voor psoriasis op de KvL van patiënten?

Het meten van kwaliteit van leven

Om KvL te meten wordt veelal gebruikgemaakt van gestandaardiseerde vragenlijsten. Er kan een onderscheid worden gemaakt in generieke, dermatologiespecifieke, en ziektespecifieke vragenlijsten. [Prinsen 2013] We geven hier geen uitputtend overzicht van vragenlijsten, maar bespreken kort de meest gebruikte.

Generieke vragenlijsten, zoals de Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36), de RAND-36 of de EuroQoL (EQ-5D), zijn geschikt voor afname bij patiënten met verschillende aandoeningen. [Brazier 1992, EuroQoL Group 1990, van der Zee 1992] Hierdoor zijn vergelijkingen tussen aandoeningen mogelijk. De SF-36 bestaat uit acht dimensies: fysiek functioneren, rolbeperkingen door fysieke problemen, rolbeperkingen door emotionele problemen, vitaliteit, geestelijke gezondheid, sociaal functioneren, huidpijn en algemene gezondheidsbeleving. Het nadeel van generieke vragenlijsten is dat de vragen niet toegespitst zijn op de klachten die huidpatiënten ervaren waardoor de vragenlijst aspecten die van belang zijn voor psoriasispatiënten niet kunnen detecteren.

Voorbeelden van veelgebruikte dermatologiespecifieke instrumenten zijn de Dermatology Life Quality Index (DLQI) en de Skindex-29. [Chren 1996, Finlay 1994] Deze vragenlijsten betreffen domeinen en aspecten van KvL die specifiek spelen bij huidpatiënten, ongeacht welke huidziekte zij hebben. Echter kunnen patiënten met verschillende huidziekten de vragen verschillend interpreteren en beantwoorden. Een hogere score op de DLQI en Skindex-29 suggereert een lagere KvL. De Skindex-29 bestaat uit drie domeinen van KvL: symptomen, emoties en functioneren. De DLQI bestaat uit tien vragen over verschillende aspecten van de KvL: symptomen, schaamte, winkelen, kleding, sociaal en vrije tijd, sport, werk en studie, relaties, seks en behandeling.

Voorbeelden van veelgebruikte psoriasis-specifieke instrumenten zijn de Psoriasis Index of Quality of Life (PSORIQoL) [McKenna 2003] en de Psoriasis Disability Index (PDI). Deze ziektespecifieke instrumenten omvatten specifieke aspecten ten aanzien van de impact op KvL die psoriasispatiënten kunnen ervaren. [Lewis 2005]

De keuze voor een vragenlijst hangt af van het doel dat men beoogt en de psychometrische eigenschappen van het meetinstrument. Door verschillende auteurs wordt voor klinisch onderzoek in de dermatologie een combinatie van een generiek en dermatologiespecifiek instrument aanbevolen. [Both 2007, de Korte 2002] In een systematische review is de validiteit van verschillende meetinstrumenten bij psoriasis onderzocht. [Bronsard 2010] Voor

een overzicht van veel gebruikte KvL-meetinstrumenten bij psoriasis verwijzen we u naar deze systematische review.

Ook is er onderzoek gedaan naar het gebruik van KvL-vragenlijsten binnen randomized controlled trials (RCT) waarbij naar voren kwam dat de DLQI het meest wordt gebruikt (83,8%) en er geconcludeerd werd dat formele richtlijnen nodig zijn voor het verzamelen en publiceren van KvL-data. [Ali 2016] Bij interpretatie van scores is het van belang niet alleen te kijken naar significantie van verschillen tussen interventies, maar ook in hoeverre verschillen klinisch relevant zijn (*minimal important difference, MID*). Voor de SF-36 wordt een MID gehanteerd van 3 [Frendl 2014] voor de DLQI wordt een MID van 4 aangehouden. [Basra 2015]

Prinsen et al. onderzochten in een RCT het effect van een KvL-interventie op de KvL van psoriasispatiënten. [Prinsen 2015] De interventie bestond uit afname van de Skindex-29 en het bespreken van de resultaten met de patiënt. Er werden 69 patiënten verdeeld in de biologic (etanercept)groep in combinatie met de KvL-interventie, en de biologicgroep zonder KvL-interventie. Uiteindelijk werd na 48 weken de KvL door middel van de DLQI gemeten, waar geen significant verschil in KvL uitkwam. Patiënten met de KvL-interventie waren wel significant meer tevreden.

Kwaliteit van leven bij psoriasis

Vinding et al. hebben in een cross-sectionele studie gebruikgemaakt van twee vragenlijsten (DLQI en Skindex-29) om de KvL te meten. [Vinding 2014] Hieruit kwam naar voren dat de 180 ondervraagde patiënten met psoriasis een significant lagere KvL ervaarden dan de 259 controlepatiënten (DLQI 3,2 vs. 0,3, $p < 0,001$). Pärna et al. onderzochten in een cross-sectionele studie 40 patiënten met psoriasis en 40 gezonde controles met behulp van de DLQI en RAND-36. [Pärna 2015] Patiënten met psoriasis hadden een significant lagere KvL (DLQI 7,8 vs. 0,6, $p < 0,001$). Ng et al. onderzochten in een cross-sectionele studie de KvL van 414 psoriasispatiënten met de SF-36. [Ng 2015] Er werden geen significante correlaties gevonden tussen ziekte-ernst of ziekteduur en KvL. Vrouwelijke patiënten hadden in deze studie een significant lagere KvL op de dimensie fysiek functioneren van de SF-36 ($b = -3,6$, $p = 0,001$) dan mannen.

Lichamelijk functioneren

Het meten van jeuk, pijn, vermoeidheid en slaap

Voor het meten van lichamelijke aspecten van KvL kunnen de eerder beschreven algemene vragenlijsten worden gebruikt of specifiekere vragenlijsten. De visual analogue scale (Itch VAS) meet jeuk en brandende sensaties op een schaal van 0 tot 10. De Itch Severity Scale (ISS) meet de ernst van jeuk en is te vergelijken met de VAS. Vragenlijsten die worden gebruikt om de kwaliteit van slaap te meten zijn de General Sleep Disturbance Scale (GSDS) en de Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI). Voor een volledig overzicht wordt verwezen naar de betreffende artikelen. [Ljosaa 2012, Ng 2015, Zachariae 2012, Zhu 2014]

Jeuk, pijn, vermoeidheid, slaap bij psoriasis

Ng et al. vonden in een cross-sectionele studie bij 414 patiënten met psoriasis vulgaris een correlatie tussen jeukende en brandende sensaties en een lagere KvL, gemeten met de SF-36 en de VAS. [Ng 2015] Zhu et al. onderzochten in een post hoc-analyse van een RCT 142 psoriasispatiënten het verband tussen jeuk en KvL, gemeten met de DLQI en VAS. [Zhu 2014] Zij vonden dat een hogere mate van de jeuk samenhangt met een lagere KvL. Zachariae et al. onderzochten jeuk met behulp van de ISS bij 113 dermatologische patiënten waaronder 20 psoriasispatiënten en 20 patiënten met vasculaire malformaties die als controles fungeerden in een cross-sectionele studie. [Zachariae 2012] Psoriasispatiënten hadden significant meer jeuk dan de controles (7,5 vs. 0,2). De ernst van jeuk bij psoriasispatiënten was significant ($p < 0,05$) geassocieerd met depressieve symptomen gemeten met de Beck Depression Inventory (BDI), angst en verminderde kwaliteit van leven

(DLQI), echter niet met verminderde slaapkwaliteit (GSDS 6,3 vs. 5,6, n.s.). Sanchez-Cazaro et al. onderzochten in een cross-sectionele studie 1022 patiënten met de SF-36 en DLQI en vonden een verminderde KvL bij patiënten met matig tot ernstige psoriasis en een diagnose van slaapverstoringen, diabetes mellitus of obesitas. [Sanchez-Cazaro 2014] Een soortgelijk verband werd in een andere studie gevonden; bij 139 psoriasispatiënten werd een significant ($p < 0,05$) verband tussen huidpijn, slaapverstoringen (GSDS) en verminderde KvL geconstateerd. Huidpijn is gemeten met het vragen naar huidpijn en/ of huidongemakken. [Ljosaa 2012]

Emotioneel functioneren

Angst en depressie zijn de meest voorkomende klachten met betrekking tot het emotioneel functioneren. Er is divers onderzoek gedaan naar de vraag in hoeverre psychische klachten, zoals angst en depressie, vaker voorkomen onder psoriasispatiënten dan onder de normale populatie. Het is echter moeilijk vast te stellen of psychische klachten zorgen voor een toename van de psoriasis, of de psoriasisklachten leiden tot psychische klachten, of beide. Picardi et al. toonden aan dat depressie en angststoornissen ondanks hoge prevalentie (21-43%) vaak niet herkend worden door dermatologen. [Picardi 2004]

Naast angst en depressie blijkt onder andere alexythemia vaker voor te komen bij psoriasispatiënten. [Paul 2015] Alexythemia wordt gekenmerkt door moeilijkheden in het beschrijven van gevoelens, een beperkt fantasieleven en een denken dat voornamelijk gericht is op de buitenwereld en minder op de innerlijke beleving. Alexythemia komt vaak voor binnen het spectrum autisimestoornissen.

Meten van depressie en angst

Om te screenen op depressie wordt veelal gebruikgemaakt van gestandaardiseerde vragenlijsten. De meest gangbare vragenlijsten zijn de Emotional State Questionnaire (EST-Q), Beck Depression Inventory (BDI) en de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Om de diagnose 'angststoornis' of 'depressie' te kunnen stellen is betrokkenheid van een psychiater of psycholoog nodig.

Depressie en angst bij psoriasis

Iskandar et al. vonden in een populatie van 8399 psoriasispatiënten uit het British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR) een prevalentie van depressie van 16%. [Iskandar 2015]

Pärna et al. vonden in een cross-sectionele studie met 135 dermatologische patiënten (waaronder 40 psoriasispatiënten) en 40 gezonde controles een significant hogere score op de EST-Q voor depressie (8,3 vs. 5,8, $p = 0,016$), bij de dermatologiepatiënten in vergelijking met de controles. [Pärna 2015] Het verschil in scores tussen psoriasispatiënten versus controles was ook significant (8,1 vs. 5,8; geen p-waarde weergegeven). Er werd ook een hogere score voor "General anxiety" (EST-Q) bij psoriasispatiënten in vergelijking met gezonde controles gevonden (9,1 vs. 5,7, $p = 0,018$). Het hebben van meer sociale problemen is geassocieerd met een grotere kans op angststoornissen of een depressie werd door Sampogna et al. gevonden in een cross-sectionele studie onder 936 psoriasispatiënten die de Skindex-29 beantwoordden. [Sampogna 2012]

Patiënten met psoriasis bleken significant meer depressieve symptomen te hebben dan controles zonder psoriasis volgens Dowlatshahi et al. in een meta-analyse van 98 studies met 401703 psoriasispatiënten en 1174612 gezonde controles (standard mean difference 1.16). [Dowlatshahi 2014] Meer dan 10 procent van de psoriasispatiënten leden aan een depressie en zij bleken meer dan anderhalf keer zoveel kans (OR 1,57) te hebben een depressie te ontwikkelen. Tevens gebruikten psoriasispatiënten meer medicatie voor depressie in vergelijking met controles (OR 4,24).

Aan de hand van de HADS vonden Dalgard et al. in 13 Europese landen onder 626 psoriasispatiënten dat depressie significant ($p < 0,001$) vaker voorkwam bij psoriasispatiënten dan bij controles (13,8% vs. 4,3%), evenals het voorkomen van angststoornissen (22,7% vs. 11,1%). [Dalgard 2015] Remröd et al. stelden middels een cross-sectionele studie onder 101 psoriasispatiënten vast dat angst en depressie (BDI) meer voorkwam (10,1 vs. 6,9, $p = 0,028$) bij “early onset psoriasis” (<20 jaar) dan “late onset psoriasis”. [Remröd 2013]

In tegenstelling tot de meeste studies toonden Eskin et al. geen verschil aan in depressie bij psoriasispatiënten en controles. [Eskin 2014]

Ook is er onderzoek gedaan waarbij er andersom werd geredeneerd. Dominquez et al. vonden in een prospectieve cohortstudie onder 86880 vrouwen, dat vrouwen met een depressie meer kans hadden om psoriasis te krijgen, vergeleken met vrouwen zonder depressie (verhoging van relatief risico van 1,59 procent, CI 1,21-2,08). [Dominquez 2013]

Sociaal functioneren

Veel psoriasispatiënten blijken problemen te hebben in het sociaal functioneren. Er zijn diverse studies gedaan naar ervaren stigmatisering, de impact op KvL, en over eventuele voorspellers van ervaren stigmatisering. Zo blijkt in het onderzoek van Lu et al. bij mensen met psoriasis en atopisch eczeem dat een gevoel van hulpeloosheid de grootste voorspeller is van ervaren stigmatisering. [Lu 2003] Ook bleek uit deze studie dat 80% van de patiënten zich weleens gestigmatiseerd voelt, waarvan 30% in sterke mate.

Metten van sociaal functioneren

Voor het meten van sociaal functioneren, kunnen de eerder beschreven algemene vragenlijsten worden gebruikt of specifiekere vragenlijsten. De Social problem-solving inventory (SPSI-R) is specifiek ontworpen om sociaal functioneren te meten. Om stigmatisering te meten worden de 6-Item Stigmatization Scale, de Feelings of Stigmatization Questionnaire en de Questionnaire on Experience with Skin Complaints (QES) gebruikt. Voor extra informatie over de vragenlijsten wordt verwezen naar de betreffende artikelen. [Böhm 2013, Eskin 2014, Hrehorów 2012, Sampogna 2012]

Sociaal functioneren

Sampogna et al. namen in een cross-sectionele studie de Skindex-29 af bij 936 patiënten. [Sampogna 2012] De meest ervaren problemen waren: schaamte, woede, zorgen, problemen met dagelijkse activiteiten en beperkingen in het sociale leven. Eskin et al. vergeleken 51 psoriasispatiënten met 51 gezonde controles middels onder andere de SPSI-R. [Eskin 2014] De psoriasisgroep beschikte over minder sociaal probleemoplossende vaardigheden dan de controlegroep. (12,68 vs. 13,98, $p < 0,005$)

Onderzoek van Hrehorów et al. laat met behulp van de 6-Item Stigmatization Scale en de Feelings of Stigmatization Questionnaire zien dat in hun steekproef 71 van 102 mensen met psoriasis in verschillende mate stigmatisering ervaren. [Hrehorów 2012] Vooral het idee dat andere mensen staren naar de problematische huid en dat andere mensen denken dat het besmettelijk is, heeft een grote impact op het gevoel van stigmatisering. Ook de verwachting afgewezen te worden en een gevoel van schuld en schaamte zijn belangrijke aspecten van stigmatisering.

Böhm et al. onderzochten stigmatisering middels QES en KvL middels DLQI bij 381 psoriasispatiënten. [Böhm 2013] Ziekte-ernst was gerelateerd aan de mate van stigmatisering (QES self-esteem 15,48 vs. 11,51, $p < 0,001$) en KvL (DLQI 13,48 vs. 7,38, $p < 0,001$).

Kwaliteit van leven bij specifieke therapieën

In (randomized controlled) trials waarin specifieke therapieën worden onderzocht en/ of vergeleken wordt KvL in toenemende mate als standaard uitkomstmaat meegenomen. Uit de search kwamen dan ook verschillende RCTs naar voren die onderzoek deden naar specifieke therapieën of verschillende therapieën vergeleken, waarbij de kwaliteit van leven als een van de uitkomsten werd gemeten. Deze verschillende therapieën zullen hierna apart worden besproken. Er is een indeling gemaakt in de volgende vier typen therapieën: topicaal, fotherapie, systemische therapie, biologics.

Topicaal

Ortonne et al. randomiseerden 324 patiënten voor bètamethasonvaleraat of calcipotriolbètamethason en vonden geen significant verschil in KvL tussen de twee therapieën na 4 weken. [Ortonne 2014] Er werd geen vergelijking gemaakt met andere behandelingen. In een andere studie werd clobetasol vergeleken met calcipotriol/betamethasonpropionaat. [Menter 2012] In beide groepen verbeterde de KvL, gemeten met DLQI. Na 4 weken werd een grotere verbetering gezien in de clobetasol groep.

Fotherapie

Karppinen et al. onderzochten het effect van fotherapie op KvL bij 22 psoriasispatiënten met DLQI en vonden een significante daling in DLQI-score van 6,1 naar 4,3 in twee weken ($p < 0,001$) wat een verbetering in KvL suggereert. [Karppinen 2015]

Systemische therapie

Walker et al. onderzochten met de DLQI in een prospectieve cohortstudie de KvL van 249 psoriasispatiënten die behandeld werden met fumaarzuur. [Walker 2014] Patiënten gebruikten 1 tot 6 tabletten per dag. Met gemiddeld 2,8 tabletten Fumaderm werd er een 67,2% ($p < 0,01$) verbetering in KvL gevonden na 1 jaar.

Takeshita et al. vergeleken 203 psoriasispatiënten met minder voorkomende systemische monotherapieën (acitretine, ciclosporine, infliximab) of veel voorkomende systemische combinatietherapieën (adalimumab, etanercept, of infliximab in combinatie met methotrexaat) met 168 methotrexaat monotherapiepatiënten. [Takeshita 2014] Er werd geen significant verschil in KvL gevonden tussen deze groepen ($p = 0,08$) na gemiddeld 4 tot 24 maanden.

Mahajan et al. zagen een significante verbetering in KvL bij zowel methotrexaat met smalspectrum-UVB- als placebo met smalspectrum-UVB-fotherapie (17 vs. 1,82, $p = 0,003$ en 16,29 vs. 4,83, $p = 0,002$) gemeten bij 22 patiënten middels de PDI na 6 maanden of het bereiken van een PASI (Psoriasis Area Severity Index) van 75% vermindering. [Mahajan 2012]

Papp et al. vergeleken in een RCT de KvL gemeten met DLQI na 16 weken apremilast tweemaal daags (10 mg, 20 mg, 30 mg) versus placebo bij 352 patiënten. [Papp 2012] KvL was significant hoger in de apremilast 20- en 30-mg groep (11,6 vs. 5,7, $p < 0,0001$ en 10,6 vs. 6,0, $p = 0,047$).

Biologics

In een systematische review includeerden Mattei et al. dertien RCTs en vonden een correlatie tussen ernst van psoriasis (PASI) en DLQI bij psoriasispatiënten die werden behandeld met biologics. [Mattei 2014] Een daling van 75% in PASI hing samen met een significante verbetering na 10-16 weken in KvL ($r = 0.898$, $p < 0.01$). Takahashi et al. onderzochten de KvL bij 119 psoriasispatiënten behandeld met topicaal corticosteroïden, topicaal vitamine D3, ciclosporine, acitretine, fotherapie, infliximab, adalimumab of ustekinumab. [Takahashi 2014] Biologics bleken significant de meeste verbetering in KvL op

te leveren na zestien weken. (11,3 vs. 0,4, $p < 0,01$ biologics, 12,1 vs. 2,5, $p < 0,01$ systemisch, 11,6 vs. 3,3, $p < 0,01$ topicaal).

Iskandar et al. onderzochten karakteristieken van patiënten die geregistreerd stonden in de BADBIR-database. [Iskandar 2015] Van de 8399 patiënten kreeg 60% een biologic (adalimumab, etanercept, ustekinumab of infliximab). KvL gemeten met DLQI was significant lager (17,4 vs. 15, $p < 0,001$) in de biologicsgroep dan in de systemischetherapiegroep (methotrexaat, ciclosporine, acitretine of fumaarzuur).

Adalimumab

Gordon et al. behandelden 133 patiënten met adalimumab. [Gordon 2015] Na zestien weken trad er een klinische verbetering van 87,1% in KvL op, gemeten met de DLQI. Poulin et al. verrichtten een post hoc-analyse op een RCT bij patiënten met psoriasis op de handen/voeten. [Poulin 2014] Adalimumab werd met een placebo vergeleken. Er werden verschillende subgroepen onderscheiden, waaronder patiënten die na 16 weken een verbetering in nagelsymptomen hadden (responders) en een groep patiënten die na 16 weken geen verbetering in symptomen hadden. Er werd alleen een verbetering gevonden in DLQI (74% versus 53,6%) met adalimumab bij de subgroep responders. Strober et al. onderzochten 152 patiënten die suboptimaal reageerden op een systemische therapie (methotrexaat, fotherapie of etanercept) en zijn gewisseld naar adalimumab. [Strober 2012] Na 16 weken trad er een significante verbetering in DLQI op (52,3% van de patiënten bereikten een klinisch significante verbetering in DLQI van minstens 5 punten).

Etanercept

Meerdere studies vonden een verbetering van KvL bij psoriasispatiënten die werden behandeld met etanercept. [Kimball 2015, Puig 2015, Thaci 2014] Lucka et al. vonden een verbetering van 73,8% in DLQI bij 6575 patiënten behandeld met etanercept. [Lucka 2012]

Ayala et al. onderzochten met behulp van de PASI en DLQI psoriasispatiënten behandeld met etanercept die na 24 weken geen effect hadden bemerkt. [Ayala 2015] Ze vonden dat er veilig van etanercept naar infliximab kon worden overgeschakeld met een significante verbetering in DLQI (13 baseline vs. 0 na 24 weken, $p < 0,001$) en zonder bijwerkingen. Griffiths et al. vonden een matig positieve correlatie tussen verbetering in DLQI en PASI-score ($r = 0,223$ baseline en $0,463$ na 24 weken), bij psoriasispatiënten die met etanercept werden behandeld. [Griffiths 2015]

Ustekinumab

Nakagawa et al. vonden in een RCT respectievelijk een significante verbetering (8,0 vs. 5,3, $p < 0,0001$) bij 158 patiënten na 12 weken in KvL (gemeten met DLQI) bij behandeling met ustekinumab. [Nakagawa 2012]

Hayashi et al. vonden in een retrospectieve studie met ustekinumab bij 24 patiënten na 52 weken een verbetering in KvL gemeten met de DLQI (van 7,8 naar 1,2, geen p-waarde vermeld). [Hayashi 2014]

Thaci et al. vergeleken secukinumab en ustekinumab bij 676 patiënten en vonden een significant ($p < 0,0001$) hoger percentage met een DLQI-score van 0 / 1 na 16 weken voor secukinumab (71,9%) dan ustekinumab (57,4%), oftewel een hogere KvL bij secukinumab. [Thaci 2015] Paul et al. vonden een veilige transitie van methotrexaat naar ustekinumab, waarbij een verbetering van KvL optrad (gemeten met DLQI) van 8-9 naar 1 in week 16. [Paul 2014]

Conclusies kwaliteit van leven bij psoriasis

Niveau 2	Het is aannemelijk dat patiënten met psoriasis een vermindering van KvL ervaren in vergelijking met gezonde normgroepen. <i>Pärna 2015, Vinding 2014</i>
----------	---

Niveau 2	Patiënten met psoriasis ervaren beperkingen in het lichamelijk functioneren door jeuk, verminderde slaapkwaliteit, vermoeidheid en pijn <i>Ljosaa 2012, Ng 2015, Sanchez-Cazaro 2014, Verhoeven 2007, Zachariae 2012, Zhu 2014</i>
Niveau 1	Angst en depressie komen vaker voor bij psoriasispatiënten dan bij gezonde controles <i>Dalgar 2015, Dowlatshahi 2014, Pärna 2015, Remröd 2013, Sampogna 2012</i>
Niveau 2	Patiënten met psoriasis ervaren beperkingen in het sociaal functioneren, waaronder stigmatisering <i>Böhm 2013, Eskin 2014, Hrehorów 2012, Sampogna 2012</i>
Niveau 1	Biologics, systemische therapieën, fotherapie en topische therapie hebben een gunstige invloed op de KvL. <i>Gordon 2015, Karppinen 2015, Mahajan 2012, Mattei 2014, Menter 2012, Takahashi 2014, Walker 2014</i>

Aanbevelingen

Aanbevolen wordt om in de dermatologische praktijk expliciet aandacht te besteden aan de invloed van psoriasis op KvL. Dit kan in praktijk worden gebracht door patiënten, waar mogelijk en relevant, te vragen naar hun KvL, hetzij mondeling hetzij met een gestandaardiseerde vragenlijst als de DLQI of de Skindex-29. Eventueel kan gekozen worden om de parameters jeuk, pijn en slaapverlies apart te meten. Omdat stigmatisering veel voorkomt wordt het aangeraden dit onderwerp te bespreken.

Bij een vermoeden van (ernstige) psychische problematiek moet men overwegen te verwijzen naar een psycholoog of andere psychosociale hulpverlener. Deze kan gebruikmaken van gevalideerde vragenlijsten om dit vermoeden te objectiveren.

Behandeltevredenheid

Er is nog relatief weinig onderzoek gedaan naar de behandelvoorkeuren en behandeltevredenheid van patiënten omtrent de verschillende therapieën bij psoriasis. Lecluse et al. benadrukken het belang van de mening van de patiënt over behandeltevredenheid en de noodzaak hier meer onderzoek naar te doen. [Lecluse 2009] Behandeltevredenheid is belangrijk, aangezien een hogere tevredenheid leidt tot een hogere KvL. [Renzi 2001] Daarentegen gaat een hogere ontevredenheid vaak gepaard met een lagere adherentie. [Barbosa 2012, Renzi 2001] Uit onderzoek blijkt dat de adherentie bij psoriasispatiënten in het algemeen tussen de 39 en 73% ligt. [Augustin 2011, Bewley 2011]

Uitgangsvragen

- Welke meetinstrumenten zijn er om behandeltevredenheid bij psoriasis te meten?
- Hoe tevreden zijn patiënten met hun huidige therapie?
- Verschilt de tevredenheid per therapie?

Het meten van behandeltevredenheid

Om behandeltevredenheid te meten worden vaak studiespecifieke vragen gebruikt. Ook bestaan er gestandaardiseerde vragenlijsten, die in toenemende mate worden toegepast. Voorbeelden van generieke vragenlijsten zijn de Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) [Atkinson 2004] en de SATMED Q. [Ruiz 2008] Deze generieke instrumenten maken vergelijkingen tussen verschillende aandoeningen mogelijk. De TSQM is verdeeld in vier domeinen: effectiviteit, bijwerkingen, gebruiksgemak en algemene tevredenheid. Hogere scores betekenen hogere tevredenheid. Er is nog niet onderzocht welke MID gehanteerd dient te worden. [Khanna 2015] De SATMED Q is een generieke vragenlijst ontwikkeld om tevredenheid te meten bij medicamenteuze therapie bij patiënten met chronische aandoeningen die behandeld worden met farmacologische therapie. Er worden zes domeinen onderscheiden: effectiviteit behandeling, gebruiksgemak, invloed op dagelijkse activiteiten, medische zorg, algemene tevredenheid en ongewenste bijwerkingen.

Behandeltevredenheid met huidige therapie

Mercy et al. en Armstrong et al. onderzochten 5604 psoriasispatiënten die behandeld werden met topicale therapie, fotherapie, systemische therapie of biologics (the National Psoriasis Foundation Surveys, 2003-2011). [Armstrong 2013, Mercy 2014] Van alle psoriasispatiënten bleek 52,3% ontevreden met de behandeling. De belangrijkste redenen om te stoppen met biologics bleken: bijwerkingen, geen effect, en geen verzekering.

Schaarschmidt et al. vergeleken de behandeltevredenheid (TSQM) bij 200 psoriasispatiënten met biologics (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab), systemische therapie (acitretine, fumaarzuur en methotrexaat), fotherapie en topicale therapie in een cross-sectionele studie. [Schaarschmidt 2015] TSQM-scores van >300 werden gerapporteerd in 66,7% van de biologicsgroep, 44,3% in de systemische groep, 30,8% in de fotherapiegroep en 27% in de topicale groep. Gemiddelde TSQM-scores waren respectievelijk 323,3, 288,0, 260,6, en 266,8, waarbij biologics significant hoger scoorden in vergelijking met elke afzonderlijke andere therapie ($p = 0,002$, $p = 0,001$ of $p < 0,001$).

Van den Reek et al. onderzochten 106 psoriasispatiënten die met biologics (etanercept, adalimumab of ustekinumab) behandeld werden. [van den Reek 2014] Na zes maanden bleek er een significante verbetering ($p < 0,02$) in alle domeinen van de TSQM te zijn, oftewel een hogere tevredenheid. ("global satisfaction" 58 vs. 83)

Callis Duffin et al. onderzochten 1182 psoriasispatiënten. TSQM-scores waren significant hoger voor patiënten die behandeld werden met biologics (adalimumab, etanercept, infliximab of ustekinumab), biologic-methotrexaatcombinaties of fotherapie versus patiënten die werden behandeld met topicale therapie en acitretine (83,3 vs. 66,7, $p < 0,001$). [Callis Duffin 2014]

Van Cranenburgh et al. hebben cross-sectioneel onderzoek gedaan naar de behandeltevredenheid onder 1293 psoriasispatiënten, middels een studiespecifieke vragenlijst. [van Cranenburgh 2013] Patiënttevredenheid met de huidige therapie was 3,6 op een vijfpuntsschaal lopend van 1 = zeer ontevreden tot 5 = zeer tevreden, dit werd bestempeld als matig tevreden. Patiënten met topicale therapie waren significant het minst tevreden vergeleken met de andere groepen (3,1 vs. 3,6 en hoger, $p < 0,001$). Patiënten met biologics waren significant tevredener ten opzichte van patiënten met conventionele systemische medicatie (4,2 vs. 4,0, $p < 0,001$). Er zijn (nog) geen gegevens bekend over MID van deze vragenlijst, dus het is niet te zeggen of dit verschil klinisch relevant is. Patiënten vonden effectiviteit van de behandeling het meest belangrijk, gevolgd door veiligheid en communicatie tussen arts en patiënt.

Ragnarson et al. onderzochten 404 psoriasispatiënten, verdeeld in 3 groepen: 1) topicaal, 2) systemisch en / of biologics korter dan 12 maanden, en 3) biologics langer dan 12 maanden. [Ragnarson 2013] Behandeltevredenheid werd onderzocht met één vraag op een schaal van 0 tot 10, waarbij 10 staat voor zeer tevreden. Patiënten langer dan 12 maanden behandeld

met biologics bleken het meest tevreden te zijn (8,2), zowel in vergelijking tot patiënten met topicale therapie (5,7) als patiënten met systemische therapie of biologics korter dan 12 maanden (6,5). Ook hadden patiënten in de groep >12 maanden biologics de laagste DLQI-score, wat een hogere KvL suggereert.

Christophers et al. onderzochten 2151 psoriasispatiënten. [Christophers 2013] Significant ($p < 0,001$) meer patiënten (59%) die biologics (etanercept, infliximab, efalizumab, adalimumab) kregen, waren tevreden met hun behandeling versus conventionele systemische therapie (50%; methotrexaat, acitretine, ciclosporine, fumarate), topicale therapie (45%) en fotherapie (34%).

Devaux et al. verrichtten een systematische review naar tevredenheid met topicale vitamine D-preparaten en vitamine D-preparaten in combinatie met een topicale corticosteroid. [Devaux 2012] Er werden 51 studies geïnccludeerd en de combinatietherapie had een tweemaal hogere kans op tevredenheid. (OR 2,09, 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,47-2,96)

Kamangar et al. onderzochten 106 psoriasispatiënten met een studiespecifieke vragenlijst om behandeltevredenheid en adherentie te evalueren. [Kamangar 2013] Het bleek dat patiënten die biologics (voor het grootste deel etanercept en adalimumab) kregen een hoge tevredenheid hadden (not satisfied 8,1%, somewhat satisfied 29,3%, very satisfied 62,6%)

Conclusies

Niveau 2	Ongeveer de helft van de psoriasispatiënten is tevreden met de huidige behandeling <i>Armstrong 2013, Mercy 2014</i>
Niveau 2	Behandeltevredenheid is het hoogst bij biologics in vergelijking met systemische therapie, fotherapie en topicale therapie <i>Christophers 2013, Van Cranenburgh 2013, Kamangar 2013, Ragnarson 2013, Schaarsmidt 2015</i>
Niveau 3	Biologics zorgen voor een verbetering in behandeltevredenheid <i>Van den Reek 2014</i>

Aanbevelingen

Aanbevolen wordt om in de dermatologische praktijk expliciet aandacht te besteden aan behandeltevredenheid door patiënten, waar mogelijk en relevant, te vragen naar behandeltevredenheid en door de behandeling en zorg, indien nodig, op basis van beschikbare gegevens aan te passen. Het generieke instrument TSQM kan hiervoor gebruikt worden.

Referenties

- Ali FM, Cueva AC, Vyas J, et al. A systematic review of the use of quality of life instruments in randomised controlled trials of psoriasis. *Br J Dermatol* 2016.
- Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *JAMA Dermatol.* 2013;149(10):1180-5.

- Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:12.
- Augustin M, Holland B, Dartsch D, Langenbruch A, Radtke MA. Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review. *Dermatology* 2011;222(4):363-74.
- Ayala F, Lambert J, Group TS. Efficacy, tolerability and safety of switching from etanercept to infliximab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A multicenter, open-label trial (TANGO). *J Dermatolog Treat* 2015;26(4):304-11.
- Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, Germain N, Rofail D. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6:39-48.
- Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data; *Dermatology* 2015;230(1):27-33. doi: 10.1159/000365390. Epub 2015 Jan 20.
- Bewley A, Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25 Suppl 4:9-14.
- Bohm D, Stock Gissendanner S, Bangemann K, et al. Perceived relationships between severity of psoriasis symptoms, gender, stigmatization and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(2):220-6.
- Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol* 2007;127(12):2726-39.
- Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *Br Med J* 1992;305(6846):160-4.
- Bronsard V, Paul C, Prey S, et al. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24 Suppl 2:17-22.
- Callis Duffin K, Yeung H, Takeshita J, et al. Patient satisfaction with treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice. *Br J Dermatol* 2014;170(3):672-80.
- Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol* 1996;107(5):707-13.
- Christophers E, Segaeert S, Milligan G, Molta CT, Boggs R. Clinical improvement and satisfaction with biologic therapy in patients with severe plaque psoriasis: results of a European cross-sectional observational study. *J Dermatolog Treat* 2013;24(3):193-8.
- Cranenburgh van OD, de Korte J, Sprangers MA, de Rie MA, Smets EM. Satisfaction with treatment among patients with psoriasis: a web-based survey study. *Br J Dermatol* 2013;169(2):398-405.
- Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol* 2015;135(4):984-91.
- Devaux S, Castela A, Archier E, et al. Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26 Suppl 3:52-60.
- Dominguez PL, Han J, Li T, Ascherio A, Qureshi AA. Depression and the risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(9):1163-7.
- Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2014;134(6):1542-51.
- Eskin M, Savk E, Uslu M, Kucukaydogan N. Social problem-solving, perceived stress, negative life events, depression and life satisfaction in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(11):1553-9.
- EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-6.
- Gordon KB, Gottlieb AB, Langely RG, et al. Adalimumab retreatment successfully restores clinical response and health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis who undergo therapy interruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(4):767-76.

- Gottlieb AB, Levin AA, Armstrong AW, et al. The international dermatology outcome measures group: formation of patient-centered outcome measures in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(2):345-8.
- Griffiths CE, Sterry W, Brock F, et al. Pattern of response in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with etanercept. *Br J Dermatol* 2015;172(1):230-8.
- Hayashi M, Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in elderly patients with psoriasis. *J Dermatol* 2014;41(11):974-80.
- Hrehorow E, Salomon J, Matusiak L, Reich A, Szepletowski JC. Patients with psoriasis feel stigmatized. *Acta Derm Venereol* 2012;92(1):67-72.
- Industry FGf. Patient-Reported Outcome Measures: Use in medical product development to support labeling claims. 2009.
- Iskandar IY, Ashcroft DM, Warren RB, et al. Demographics and disease characteristics of patients with psoriasis enrolled in the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):510-8.
- Frenzl DM, Ware JE, jr. Patient-reported functional health and well-being outcomes with drug therapy: a systematic review of randomized trials using the SF-36 health survey; *Med Care* 2014;52(5):439-45. doi: 10.1097/MLR.00000000000010311.
- Kamangar F, Isip L, Bhutani T, et al. How psoriasis patients perceive, obtain, and use biologic agents: Survey from an academic medical center. *J Dermatolog Treat* 2013;24(1):13-24.
- Karppinen TT, Ylianttila L, Kautiainen H, Reunala T, Snellman E. Empowering heliotherapy improves clinical outcome and quality of life of psoriasis and atopic dermatitis patients. *Acta Derm Venereol* 2015;95(5):579-82.
- Khanna PP, Shiozawa A, Walker V, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in patients with gout: results from a cross-sectional study in a managed care setting; Patient prefer adherence. 2015;9:971-81. doi: 10.2147/PPA.S83700. eCollection 2015.
- Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005;6(6):383-92.
- Kimball AB, Rothman KJ, Kricorian G, et al. OBSERVE-5: observational postmarketing safety surveillance registry of etanercept for the treatment of psoriasis final 5-year results. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(1):115-22.
- Korte de J, Mombers FM, Sprangers MA, Bos JD. The suitability of quality-of-life questionnaires for psoriasis research: a systematic literature review. *Arch Dermatol* 2002;138(9):1221-7; discussion 7.
- Korte de J, Sprangers MA, Mombers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9(2):140-7.
- Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-4.
- Lecluse LL, Tutein Nolthenius JL, Bos JD, Spuls PI. Patient preferences and satisfaction with systemic therapies for psoriasis: an area to be explored. *Br J Dermatol* 2009;160(6):1340-3.
- Lewis VJ, Finlay AY. Two decades experience of the Psoriasis Disability Index. *Dermatology* 2005;210(4):261-8.
- Ljosaa TM, Mork C, Stubhaug A, Moum T, Wahl AK. Skin pain and skin discomfort is associated with quality of life in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(1):29-35.
- Lu Y, Duller P, Van der Valk PGM, Evers AWM. Helplessness as predictor of perceived stigmatization in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *Dermatol Psychosom* 2003;4:146-50.
- Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(11):1331-44.
- Mahajan R, Kanwar AJ, Kaur I. Assessing quality of life in patients with psoriasis and its improvement with treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(5):661-2.
- Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(3):333-7.
- McKenna SP, Cook SA, Whalley D, et al. Development of the PSORIQoL, a psoriasis-specific measure of quality of life designed for use in clinical practice and trials. *Br J Dermatol* 2003;149(2):323-31.

- Menter MA, Caveney SW, Gottschalk RW. Impact of clobetasol propionate 0.05% spray on health-related quality of life in patients with plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2012;11(11):1348-54.
- Mercy KM, Gordon KB, Paller AS. Patient satisfaction and quality of life in psoriasis and psoriatic arthritis. *JAMA* 2014;312(24):2676-7.
- Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A, Japanese Ustekinumab Study Group. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 / 3 trial. *J Dermatol* 2012;39(9):761-9.
- Ng CY, Yang YW, Liu SH, et al. SF-36 healthy survey on psoriasis quality-of-life: a study of 414 Taiwanese patients. *J Dermatol* 2015;42(2):159-65.
- Ortonne JP, Esposito M, Chimenti S, et al. Bètamethasone valerate dressing is non-inferior to calcipotriol-bètamethasone dipropionate ointment in the treatment of patients with mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: results of a randomized assessor-blinded multicentre trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(9):1226-34.
- Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9843):738-46.
- Parna E, Aluoja A, Kingo K. Quality of life and emotional state in chronic skin disease. *Acta Derm Venereol* 2015;95(3):312-6.
- Paul C, Puig L, Kragballe K, et al. Transition to ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to methotrexate: a randomized clinical trial (TRANSIT). *Br J Dermatol* 2014;170(2):425-34.
- Paul C, Girolomoni G, Radtke MA, et al. Impact of alexithymia and disease characteristics on work productivity and activity in psoriasis patients with short disease duration: Epidepso multicentre study. *Value Health* 2015;18(7):A425-6.
- Picardi A., Amerio P., Baliva G. Recognition of depressive and anxiety disorders in dermatological outpatients. *Acta Derm Venereol*. 2004; 83: 213–217
- Poulin Y, Crowley JJ, Langley RG, Unnebrink K, Goldblum OM, Valdecantos WC. Efficacy of adalimumab across subgroups of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis of the hands and / or feet: post hoc analysis of REACH. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(7):882-90.
- Prinsen CA, de Korte J, Augustin M, et al. Measurement of health-related quality of life in dermatological research and practice: outcome of the EADV Taskforce on Quality of Life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(10):1195-203.
- Prinsen CA, Spuls PI, Lindeboom R, Sprangers MA, de Rie MA, de Korte J. The efficacy of a health-related quality-of-life intervention during 48 weeks of biologic treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results of a multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;173(4):1091-4.
- Puig L, Strohal R, Husni ME, et al. Cardiometabolic profile, clinical features, quality of life and treatment outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis. *J Dermatolog Treat* 2015;26(1):7-15.
- Ragnarson Tennvall G, Hjortsberg C, Bjarnason A, et al. Treatment patterns, treatment satisfaction, severity of disease problems, and quality of life in patients with psoriasis in three Nordic countries. *Acta Derm Venereol* 2013;93(4):442-5.
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3 Pt 1):401-7.
- Reek van den JM, van Luumig PP, Otero ME, Zweegers J, van de Kerkhof PC, Ossenkoppele PM, et al. Satisfaction of treatment with biologics is high in psoriasis: results from the Bio-CAPTURE network. *Br J Dermatol* 2014;170(5):1158-65.
- Remrod C, Sjostrom K, Svensson A. Psychological differences between early- and late-onset psoriasis: a study of personality traits, anxiety and depression in psoriasis. *Br J Dermatol* 2013;169(2):344-50.
- Renzi C, Abeni D, Picardi A, et al. Factors associated with patient satisfaction with care among dermatological outpatients. *Br J Dermatol* 2001;145(4):617-23.
- Ruiz MA, Pardo A, Rejas J, Soto J, Villasante F, Aranguren JL. Development and validation of the "Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire" (SATMED-Q). *Value Health* 2008;11(5):913-26.

- Sampogna F, Sera F, Abeni D, Investigators IDIMPRoVE. Measures of clinical severity, quality of life, and psychological distress in patients with psoriasis: a cluster analysis. *J Invest Dermatol* 2004;122(3):602-7.
- Sampogna F, Tabolli S, Abeni D, investigators IDIMPRoVE. Living with psoriasis: prevalence of shame, anger, worry, and problems in daily activities and social life. *Acta Derm Venereol* 2012;92(3):299-303.
- Sanchez-Carazo JL, Lopez-Estebananz JL, Guisado C. Comorbidities and health-related quality of life in Spanish patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional study (Arizona study). *J Dermatol* 2014;41(8):673-8.
- Schaarschmidt ML, Kromer C, Herr R, Schmieder A, Goerdts S, Peitsch WK. Treatment satisfaction of patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2015;95(5):572-8.
- Strober BE, Sobell JM, Duffin KC, et al. Sleep quality and other patient-reported outcomes improve after patients with psoriasis with suboptimal response to other systemic therapies are switched to adalimumab: results from PROGRESS, an open-label Phase IIIB trial. *Br J Dermatol* 2012;167(6):1374-81.
- Takahashi H, Iinuma S, Tsuji H, Honma M, Iizuka H. Biologics are more potent than other treatment modalities for improvement of quality of life in psoriasis patients. *J Dermatol* 2014;41(8):686-9.
- Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Comparative effectiveness of less commonly used systemic monotherapies and common combination therapies for moderate to severe psoriasis in the clinical setting. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(6):1167-75.
- Thaci D, Galimberti R, Amaya-Guerra M, et al. Improvement in aspects of sleep with etanercept and optional adjunctive topical therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PRISTINE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(7):900-6.
- Thaci D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(3):400-9.
- Verhoeven EW, Kraaijaak FW, van de Kerkhof PC, et al. Prevalence of physical symptoms of itch, pain and fatigue in patients with skin diseases in general practice. *Br J Dermatol* 2007;156(6):1346-9.
- Vinding GR, Knudsen KM, Ellervik C, Olesen AB, Jemec GB. Self-reported skin morbidities and health-related quality of life: a population-based nested case-control study. *Dermatology* 2014;228(3):261-8.
- Walker F, Adamczyk A, Kellerer C, et al. Fumaderm(R) in daily practice for psoriasis: dosing, efficacy and quality of life. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1197-205.
- WHOQOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument. *Qual Life Res* 1993.
- Zachariae R, Lei U, Haedersdal M, Zachariae C. Itch severity and quality of life in patients with pruritus: preliminary validity of a Danish adaptation of the itch severity scale. *Acta Derm Venereol* 2012;92(5):508-14.
- Zee van der K, Sanderman R. Het meten van de algemene gezondheidstoestand met de RAND-36, een handleiding. Rijksuniversiteit Groningen, Noordelijk Centrum voor Gezondheidsvraagstukken. 1992.
- Zhu B, Edson-Heredia E, Guo J, Maeda-Chubachi T, Shen W, Kimball AB. Itching is a significant problem and a mediator between disease severity and quality of life for patients with psoriasis: results from a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014;171(5):1215-9.

Bijlage 1A: Summary of Findings tabellen (2017)

Op alfabetische volgorde van de middelen. Referenties zijn bij de conclusies vermeld in de specifieke hoofdstukken.

Adalimumab

Adalimumab compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: adalimumab

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With adalimumab	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 1724 (4 RCTs)	RR 8.74 (5.43 to 14.06)	7.3%	63.6% (39.5 to 100.0)	56.3% more (32,2 more to 95 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly more patients achieved PASI 75 induction with adalimumab compared to placebo
PASI 90 - induction № of participants: 1627 (3 RCTs)	RR 12.71 (4.85 to 33.28)	2.6%	33.0% (12.6 to 86.4)	30.4% more (10 more to 83,8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Significantly more patients achieved PASI 90 induction with adalimumab compared to placebo
PASI: absolute reduction - induction № of participants: 161 (1 RCT)	-	The mean PASI: absolute reduction - induction was 0	-	MD 12.1 higher (8.96 higher to 15.24 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	The PASI: absolute reduction induction is greater in the adalimumab group than in the placebo group
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 1627 (3 RCTs)	RR 10.50 (7.36 to 14.98)	5.4%	56.5% (39.6 to 80.6)	51.1% more (34,2 more to 75,2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly more patients achieved PGA; clear / almost clear with adalimumab compared to placebo.
PGA: clear (PASI100) - induction № of participants: 1555 (3 RCTs)	RR 16.55 (7.12 to 38.46)	0.9%	15.2% (6.5 to 35.3)	14.3% more (5,6 more to 34,4 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly more patients achieved PGA: clear / with adalimumab compared to placebo.

Adalimumab compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: adalimumab

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With adalimumab	Difference		
DLQI: absolute reduction - induction - 40 mg adalimumab EOW № of participants: 84 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - induction - 40 mg adalimumab EOW was 0	-	MD 2.9 higher (0.16 higher to 5.64 higher)	⊕⊕○○ LOW ^{2,3}	Patients achieved a greater DLQI: absolute reduction with adalimumab 40 mg EOW compared to placebo.
DLQI: absolute reduction - induction - 80 / 40 mg adalimumab (80 mg at w0 thereafter 40 mg EOW) № of participants: 531 (3 RCTs)	-	The mean DLQI: absolute reduction - induction - 80 / 40 mg adalimumab (80 mg at w0 thereafter 40 mg EOW) was 0	-	MD 3.83 higher (0.9 higher to 6.76 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴	Patients achieved a greater DLQI: absolute reduction with adalimumab 80 / 40 mg ompared to placebo.
DLQI: absolute reduction - induction - 80 mg adalimumab EOW № of participants: 88 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - induction - 80 mg adalimumab EOW was 0	-	MD 5.8 higher (3.18 higher to 8.42 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Patients achieved a greater DLQI: absolute reduction with adalimumab 80 mg EOW compared to placebo
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 1554 (3 RCTs)	RR 1.03 (0.50 to 2015.00)	2.0%	2.1% (1.0 to 100.0)	0.1% more (1 fewer to 4.072,4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴	There is no difference between adalimumab compared to placebo.
Pts. with at least 1 AE - induction № of participants: 1554 (3 RCTs)	RR 1.04 (0.92 to 1.18)	58.2%	60.5% (53.5 to 68.6)	2.3% more (4,7 fewer to 10,5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	There is no difference between adalimumab compared to placebo.

Adalimumab compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: adalimumab

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With adalimumab	Difference		
Pts. with at least 1 SAE - induction № of participants: 1554 (3 RCTs)	RR 1.19 (0.55 to 2.60)	1.5%	1.7% (0.8 to 3.8)	0.3% more (0,7 fewer to 2,3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 4	There is no difference between adalimumab compared to placebo.
PASI 75 - longterm № of participants: 1478 (3 RCTs)	RR 9.07 (6.64 to 12.39)	7.5%	67.7% (49.5 to 92.4)	60.2% more (42,1 more to 85 more)	⊕⊕○○ LOW 5	Significantly more patients achieved PASI 75 longterm with adalimumab compared to placebo
PASI 90 - longterm № of participants: 1478 (3 RCTs)	RR 21.04 (11.54 to 38.35)	2.0%	42.4% (23.3 to 77.3)	40.4% more (21,2 more to 75,3 more)	⊕⊕○○ LOW 5	Significantly more patients achieved PASI 90 longterm with adalimumab compared to placebo
PGA: clear / almost clear - longterm № of participants: 1478 (3 RCTs)	RR 8.03 (5.87 to 10.99)	7.5%	59.9% (43.8 to 82.0)	52.4% more (36,3 more to 74,5 more)	⊕⊕○○ LOW 5	Significantly more patients achieved PGA: clear / almost clear longterm with adalimumab compared to placebo
DLQI: absolute reduction - longterm - 40 mg adalimumab EOW № of participants: 84 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - longterm - 40 mg adalimumab EOW was 0	-	MD 3.3 higher (0.56 higher to 6.04 higher)	⊕⊕○○ LOW 2,3	Patients achieved a greater DLQI: absolute reduction longterm with adalimumab 40 mg EOW compared to placebo.
DLQI: absolute reduction - longterm - 80 / 40 mg adalimumab (80 mg at w0 thereafter 40 mg EOW) № of participants: 89 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - longterm - 80 / 40 mg adalimumab (80 mg at w0 thereafter 40 mg EOW) was 0	-	MD 4.2 higher (1.54 higher to 6.86 higher)	⊕⊕○○ LOW 2,3	Patients achieved a greater DLQI: absolute reduction longterm with adalimumab 80 / 40 mg compared to placebo.

Adalimumab compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: adalimumab

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With adalimumab	Difference		
DLQI: absolute reduction - longterm - 80 mg adalimumab EOW № of participants: 87 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - longterm - 80 mg adalimumab EOW was 0	-	MD 5.7 higher (3.13 higher to 8.27 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Patients achieved a greater DLQI: absolute reduction longterm with adalimumab 80 mg EOW compared to placebo
Withdrawal due to AE - longterm № of participants: 169 (1 RCT)	RR 0.86 (0.23 to 3.22)	6.5%	5.6% (1.5 to 21.0)	0.9% fewer (5 fewer to 14,5 more)	⊕⊕○○ LOW ^{2,3}	There is no significant difference between adalimumab compared to placebo
Pts. with at least 1 AE - longterm № of participants: 169 (1 RCT)	RR 1.03 (0.92 to 1.15)	89.1%	91.8% (82.0 to 100.0)	2.7% more (7,1 fewer to 13,4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	There is no significant difference between adalimumab compared to placebo
Pts. with at least 1 SAE - longterm № of participants: 169 (1 RCT)	RR 0.70 (0.13 to 3.85)	4.3%	3.0% (0.6 to 16.7)	1.3% fewer (3,8 fewer to 12,4 more)	⊕⊕○○ LOW ^{2,4}	There is no significant difference between adalimumab compared to placebo
Relapse rate № of participants: 490 (1 RCT) ⁶	RR 0.17 (0.09 to 0.30)	28.3%	4.8% (2.5 to 8.5)	23.5% fewer (25,8 fewer to 19,8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	The relapse rate is significantly lower with adalimumab compared to placebo. 4.8%vs.28.3%
Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 1381 (2 RCTs)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW ⁷	Time till onset of action is shorter in patients receiving adalimumab than in patients with placebo.

Adalimumab compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: adalimumab

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With adalimumab	Difference		
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 1485 (3 RCTs)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW ⁷	time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved is shorter with adalimumab compared to placebo.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. stat. heterogeneity ($I^2 > 50\%$) may be due to clinical heterogeneity (different dosages)
2. unclear randomization methods
3. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
4. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
5. placebo group data imputed for Menter et al. 2008 and Gordon 2006
6. relapse= loss of PASI 50 + increase in PASI-score by $> = 6$ (until 19w after rerandomization to placebo or adalimumab)
7. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: adalimumab 40 mg EOW
Comparison: adalimumab 80 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 mg EOW	With adalimumab 40 mg EOW	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 80 (1 RCT)	RR 0.72 (0.53 to 0.97)	81.0%	58.3% (42.9 to 78.5)	22.7% fewer (38 fewer to 2,4 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no significant difference in PASI 75 induction in patients with adalimumab 40 mg EOW compared tot adalimumab 80 mg EOW.
PASI 90 - induction № of participants: 80 (1 RCT)	RR 0.60 (0.37 to 0.96)	61.9%	37.1% (22.9 to 59.4)	24.8% fewer (39 fewer to 2,5 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no significant difference in PASI 90 induction in patients with adalimumab 40 mg EOW compared tot adalimumab 80 / 40 mg EOW
PGA: clear / almost clear № of participants: 80 (1 RCT)	RR 0.57 (0.39 to 0.84)	78.6%	44.8% (30.6 to 66.0)	33.8% fewer (47,9 fewer to 12,6 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	.
DLQI: absolute reduction - induction № of participants: 79 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - induction was 0	-	MD 2.9 lower (5.41 lower to 0.39 lower)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
PASI 75 - longterm № of participants: 80 (1 RCT)	RR 0.81 (0.62 to 1.07)	81.0%	65.6% (50.2 to 86.6)	15.4% fewer (30,8 fewer to 5,7 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	
PASI 90 - longterm № of participants: 80 (1 RCT)	RR 0.79 (0.55 to 1.14)	66.7%	52.7% (36.7 to 76.0)	14.0% fewer (30 fewer to 9,3 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	
PGA: clear / almost clear - longterm № of participants: 80 (1 RCT)	RR 0.67 (0.48 to 0.94)	78.6%	52.6% (37.7 to 73.9)	25.9% fewer (40,9 fewer to 4,7 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	

Adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: adalimumab 40 mg EOW
Comparison: adalimumab 80 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 mg EOW	With adalimumab 40 mg EOW	Difference		
DLQI: absolute reduction - longterm № of participants: 79 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - longterm was 0	-	MD 2.4 lower (4.96 lower to 0.16 higher)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	
Withdrawal due to AE - longterm № of participants: 80 (1 RCT)	RR 1.11 (0.16 to 7.47)	4.8%	5.3% (0.8 to 35.6)	0.5% more (4 fewer to 30,8 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	
Pts. with at least 1 AE - longterm № of participants: 80 (1 RCT)	RR 1.08 (0.96 to 1.20)	90.5%	97.7% (86.9 to 100.0)	7.2% more (3,6 fewer to 18,1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
Pts. with at least 1 SAE - longterm № of participants: 80 (1 RCT)	RR 0.37 (0.02 to 8.76)	2.4%	0.9% (0.0 to 20.9)	1.5% fewer (2,3 fewer to 18,5 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	
Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 80 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,4}	
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 80 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,4}	

Adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: adalimumab 40 mg EOW
Comparison: adalimumab 80 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 mg EOW	With adalimumab 40 mg EOW	Difference		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. unclear randomization methods
2. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
3. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
4. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: adalimumab 40 mg EOW
Comparison: adalimumab 80 / 40 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 / 40 mg EOW	With adalimumab 40 mg EOW	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 81 (1 RCT)	RR 0.92 (0.65 to 1.32)	62.8%	57.8% (40.8 to 82.9)	5.0% fewer (22 fewer to 20,1 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	. There is no significant difference in PASI 75 induction in patients with adalimumab 40 mg EOW compared tot adalimumab 80 mg EOW. 62.8% vs.81%

Adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: adalimumab 40 mg EOW
Comparison: adalimumab 80 / 40 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 / 40 mg EOW	With adalimumab 40 mg EOW	Difference		
PASI 90 - induction № of participants: 81 (1 RCT)	RR 0.93 (0.53 to 1.63)	39.5%	36.8% (21.0 to 64.4)	2.8% fewer (18,6 fewer to 24,9 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no significant difference in PASI 90 induction in patients with adalimumab 40 mg EOW compared tot adalimumab 80 / 40 mg EOW. 36.8% vs.39.5%
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 81 (1 RCT)	RR 0.74 (0.48 to 1.14)	60.5%	44.7% (29.0 to 68.9)	15.7% fewer (31,4 fewer to 8,5 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no significant difference between Adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW. 52.6% vs.58.1%
DLQI: absolute reduction № of participants: 81 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction was 0	-	MD 1.2 lower (3.72 lower to 1.32 higher)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	Patients achieved a smaller DLQI: absolute reduction with adalimumab 40 mg EOW compared to 80 / 40 mg EOW.
PASI 75 - longterm № of participants: 81 (1 RCT)	RR 0.94 (0.70 to 1.28)	69.8%	65.6% (48.8 to 89.3)	4.2% fewer (20,9 fewer to 19,5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	There is no significant difference between adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW. 65.8% vs.69.8%
PASI 90 - longterm № of participants: 81 (1 RCT)	RR 1.19 (0.76 to 1.87)	44.2%	52.6% (33.6 to 82.6)	8.4% more (10,6 fewer to 38,4 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no significant difference between adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW. 52.6% vs.44.2%
PGA: clear / almost clear - longterm № of participants: 81 (1 RCT)	RR 0.91 (0.61 to 1.34)	58.1%	52.9% (35.5 to 77.9)	5.2% fewer (22,7 fewer to 19,8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	There is no significant difference between adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW.
DLQI: absolute reduction - longterm № of participants: 81 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - longterm was 0	-	MD 0.9 lower (3.55 lower to 1.75 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Patients achieved a smaller DLQI: absolute reduction with adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW.

Adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: adalimumab 40 mg EOW
Comparison: adalimumab 80 / 40 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 / 40 mg EOW	With adalimumab 40 mg EOW	Difference		
Withdrawal due to AE - longterm № of participants: 81 (1 RCT)	RR 0.75 (0.13 to 4.28)	7.0%	5.2% (0.9 to 29.9)	1.7% fewer (6,1 fewer to 22,9 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no significant difference between adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW. 5.3% vs.7%
Pts. with at least 1 AE - longterm № of participants: 81 (1 RCT)	RR 1.07 (0.96 to 1.20)	90.7%	97.0% (87.1 to 100.0)	6.3% more (3,6 fewer to 18,1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	There is no significant difference between adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW. 44.7% vs.60.5%
Pts. with at least 1 SAE - longterm № of participants: 81 (1 RCT)	RR 0.16 (0.01 to 3.02)	7.0%	1.1% (0.1 to 21.1)	5.9% fewer (6,9 fewer to 14,1 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no significant difference between adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW. 0% vs.7%
Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 81 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,3}	Time till onset of action until a 25% of patients achieve PASI 75 is prolonged with adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW.
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 81 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,3}	Time till onset of action until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved is prolonged with adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80.40 mg EOW.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

Adalimumab 40 mg EOW compared to adalimumab 80 / 40 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: adalimumab 40 mg EOW
Comparison: adalimumab 80 / 40 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 / 40 mg EOW	With adalimumab 40 mg EOW	Difference		

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. unclear randomization methods
2. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
3. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: adalimumab 80 / 40 mg EOW
Comparison: adalimumab 80 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 mg EOW	With adalimumab 80 / 40 mg EOW	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 85 (1 RCT)	RR 0.78 (0.59 to 1.02)	81.0%	63.1% (47.8 to 82.6)	17.8% fewer (33,2 fewer to 1,6 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no significant difference in PGA: clear / almost clear in patients receiving 80 / 40 mg adalimumab EOW compared to 80 mg. 69.8% vs.81%
PASI 90 - induction № of participants: 85 (1 RCT)	RR 0.64 (0.41 to 0.99)	61.9%	39.6% (25.4 to 61.3)	22.3% fewer (36,5 fewer to 0,6 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	Significantly less patients achieved PASI 90 respons with adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to dalimumab 80 mg EOW. 44.2% vs.66.7%.

Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: adalimumab 80 / 40 mg EOW
Comparison: adalimumab 80 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 mg EOW	With adalimumab 80 / 40 mg EOW	Difference		
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 85 (1 RCT)	RR 0.77 (0.58 to 1.03)	78.6%	60.5% (45.6 to 80.9)	18.1% fewer (33 fewer to 2,4 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no significant difference in PGA: clear / almost clear in patients receiving 80 / 40 mg adalimumab EOW compared to 80 mg EOW. 58.1% vs.78.6%
DLQI: absolute reduction - induction № of participants: 84 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - induction was 0	-	MD 1.7 lower (4.11 lower to 0.71 higher)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	Patients achieved a smaller DLQI: absolute reduction with adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW.
PASI 75 - longterm № of participants: 85 (1 RCT)	RR 0.86 (0.67 to 1.10)	81.0%	69.6% (54.2 to 89.0)	11.3% fewer (26,7 fewer to 8,1 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no difference between adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW.
PASI 90 - longterm № of participants: 85 (1 RCT)	RR 0.66 (0.45 to 0.99)	66.7%	44.0% (30.0 to 66.0)	22.7% fewer (36,7 fewer to 0,7 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	Significantly less patients achieved PASA 90 longterm with adalimumab 80 / 40 mg compared to adalimumab 80 mg EOW. 52.6% vs.44.2%
.PGA: clear / almost clear - longterm № of participants: 85 (1 RCT)	RR 0.74 (0.55 to 1.00)	78.6%	58.1% (43.2 to 78.6)	20.4% fewer (35,4 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	Significantly less patients achieved PGA: clear / almost clear longterm with adalimumab 80 / 40 mg compared to adalimumab 80 mg EOW. 58.1% vs.78.6%
DLQI: absolute reduction - longterm № of participants: 84 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - longterm was 0	-	MD 1.5 lower (3.97 lower to 0.97 higher)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	Patients achieved a smaller DLQI: absolute reduction with adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW.
Withdrawal due to AE - longterm № of participants: 85 (1 RCT)	RR 1.47 (0.26 to 8.33)	4.8%	7.0% (1.2 to 39.7)	2.2% more (3,5 fewer to 34,9 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no significant difference between adalimumab 40 / 80 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW. 7% vs.4.8%

Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: adalimumab 80 / 40 mg EOW
Comparison: adalimumab 80 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 mg EOW	With adalimumab 80 / 40 mg EOW	Difference		
Pts. with at least 1 AE - longterm № of participants: 85 (1 RCT)	RR 1.00 (0.87 to 1.15)	90.5%	90.5% (78.7 to 100.0)	0.0% fewer (11,8 fewer to 13,6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	There is no significant difference between adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW. 90.7% vs.90.5%
Pts. with at least 1 SAE - longterm № of participants: 85 (1 RCT)	RR 2.93 (0.32 to 27.06)	2.4%	7.0% (0.8 to 64.4)	4.6% more (1,6 fewer to 62 more)	⊕⊕○○ LOW 1,2	There is no significant difference between adalimumab 40 / 80 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW. 7% vs.2.4%
Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 85 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW 1,4	Time till onset of action until a 25% of patient achieve PASI 75 is prolonged with adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW.
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 85 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW 1,4	Time till onset of action until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved is shorter with adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to adalimumab 80 mg EOW.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. unclear randomization methods

2. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
3. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
4. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g QD for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: adalimumab 80 / 40 mg EOW

Comparison: combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g QD

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g QD	With adalimumab 80 / 40 mg EOW	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 730 (1 RCT)	RR 1.09 (0.99 to 1.21)	64.8%	70.6% (64.1 to 78.4)	5.8% more (0,6 fewer to 13,6 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	There is no significant difference in PASI 75 induction with Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g. 70.9% vs.64.8%
PASI 90 - induction № of participants: 730 (1 RCT)	RR 1.30 (1.10 to 1.53)	38.8%	50.4% (42.7 to 59.4)	11.6% more (3,9 more to 20,6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	There is no significant difference in PASI 90 induction with Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g. 50.3% vs.38.8%
PASI: final - induction № of participants: 726 (1 RCT)	-	The mean PASI: final - induction was 0	-	MD 0.8 lower (1.77 lower to 0.17 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g QD for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: adalimumab 80 / 40 mg EOW

Comparison: combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g QD

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g QD	With adalimumab 80 / 40 mg EOW	Difference		
PGA: clear (PASI100) - induction № of participants: 730 (1 RCT)	RR 1.58 (1.17 to 2.14)	15.3%	24.2% (17.9 to 32.7)	8.9% more (2,6 more to 17,4 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 730 (1 RCT)	RR 1.14 (1.01 to 1.28)	56.6%	64.5% (57.1 to 72.4)	7.9% more (0,6 more to 15,8 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	There is no significant difference in PASI 75 induction with Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g. 64.6% vs.56.6
DLQI: final score - induction № of participants: 724 (1 RCT)	-	The mean DLQI: final score - induction was 0	-	MD 0.4 lower (1.22 lower to 0.42 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Patients receiving Adalimumab 80 / 40 mg EOW achieved a smaller reduction in DLQI final score compared to combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg /
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 730 (1 RCT)	RR 0.34 (0.13 to 0.83)	4.9%	1.7% (0.6 to 4.1)	3.2% fewer (4,3 fewer to 0,8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly less withdrawal occurred in the group receiving Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g. 1.6% vs.4.9%
Pts. with at least 1 AE - induction № of participants: 730 (1 RCT)	RR 0.97 (0.86 to 1.10)	60.1%	58.3% (51.7 to 66.1)	1.8% fewer (8,4 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	There is no significant difference in PASI 90 induction with Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g. 58.5% vs.60.1%

Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g QD for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: adalimumab 80 / 40 mg EOW

Comparison: combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g QD

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g QD	With adalimumab 80 / 40 mg EOW	Difference		
Pts. with at least 1 SAE - induction № of participants: 730 (1 RCT)	RR 0.94 (0.47 to 1.88)	4.4%	4.1% (2.1 to 8.2)	0.3% fewer (2,3 fewer to 3,8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	There is no significant difference in PASI 90 induction with Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g. 4.5% vs.4.4%
Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 730 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW 3	Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 is prolonged with Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 730 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW 3	Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved is prolonged with Adalimumab 80 / 40 mg EOW compared to combination of adalimumab 80 / 40 mg EOW + top. calcipotriol 52.2µg / g and bêtamethasone 0.64mg / g

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
2. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
3. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Adalimumab compared to guselkumab 100 mg for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: adalimumab

Comparison: guselkumab 100 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With guselkumab 100 mg	With adalimumab	Difference		
PASI 75 - induction follow up: 16 weeks № of participants: 85 (1 RCT)	RR 0.89 (0.69 to 1.14)	78.6%	69.9% (54.2 to 89.6)	8.6% fewer (24,4 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1,2	There is no significant difference between adalimumab and guselkumab
PASI 90 - induction follow up: 16 weeks № of participants: 85 (1 RCT)	RR 0.67 (0.38 to 1.17)	61.9%	41.5% (23.5 to 72.4)	20.4% fewer (38,4 fewer to 10,5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1,2	There is no significant difference between adalimumab and guselkumab
PGA clear / almost clear - induction follow up: 16 weeks № of participants: 85 (1 RCT)	RR 0.68 (0.51 to 0.90)	85.7%	58.3% (43.7 to 77.1)	27.4% fewer (42 fewer to 8,6 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1,2	There is no significant difference between adalimumab and guselkumab
clearence (PGA 0) - induction follow up: 16 weeks № of participants: 85 (1 RCT)	RR 0.67 (0.38 to 1.17)	45.2%	30.3% (17.2 to 52.9)	14.9% fewer (28 fewer to 7,7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1,2	There is no significant difference between adalimumab and guselkumab

Adalimumab compared to guselkumab 100 mg for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: adalimumab

Comparison: guselkumab 100 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With guselkumab 100 mg	With adalimumab	Difference		
Clearance (PASI 100) - induction follow up: 16 weeks № of participants: 85 (1 RCT)	RR 0.77 (0.39 to 1.49)	33.3%	25.7% (13.0 to 49.7)	7.7% fewer (20,3 fewer to 16,3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1,2	There is no significant difference between adalimumab and guselkumab
DLQI score 0 or 1 - induction follow up: 16 weeks № of participants: 79 (1 RCT)	RR 0.78 (0.52 to 1.16)	62.5%	48.8% (32.5 to 72.5)	13.7% fewer (30 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ LOW 2,3	There is no significant difference between adalimumab and guselkumab
Change in DLQI score from baseline - induction follow up: 16 weeks № of participants: 85 (1 RCT)	-	The mean change in DLQI score from baseline - induction was 0	-	MD 0.7 higher (2.79 lower to 4.19 higher)	⊕⊕○○ LOW 2,3	There is no significant difference between adalimumab and guselkumab
Withdrawal due to adverse event № of participants: 85 (1 RCT)	RR 2.93 (0.32 to 27.06)	2.4%	7.0% (0.8 to 64.4)	4.6% more (1,6 fewer to 62 more)	⊕○○○ VERY LOW 2,3,4	There is no significant difference between adalimumab and guselkumab
Patients with at least one adverse event № of participants: 85 (1 RCT)	RR 1.23 (0.81 to 1.89)	45.2%	55.6% (36.6 to 85.5)	10.4% more (8,6 fewer to 40,3 more)	⊕⊕○○ LOW 2,3	There is no significant difference between adalimumab and guselkumab
Patients with at least one serious adverse event - induction № of participants: 85 (1 RCT)	RR 2.93 (0.12 to 70.00)	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW 2,4,5	There is no significant difference between adalimumab and guselkumab

Adalimumab compared to guselkumab 100 mg for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: adalimumab

Comparison: guselkumab 100 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With guselkumab 100 mg	With adalimumab	Difference		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Not downgraded for risk of bias: patients were not blinded in adalimumab group, but assessors were adequately blinded
2. Downgraded one level for imprecision due to small sample size
3. Downgraded one level for risk of bias due to no blinding of patients in adalimumab group
4. Downgraded one level for imprecision due to wide CI
5. Not downgraded for risk of bias: patients were not blinded but this does not affect the amount of serious adverse events

Apremilast

Apremilast 30 mg BID compared to placebo for adult patients with chronic plaque type psoriasis

Patient or population: adult patients with chronic plaque type psoriasis

Intervention: apremilast 30 mg BID

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With apremilast 30 mg BID	Difference		
PASI 75 - induction follow up: 16 weeks № of participants: 1020 (2 RCTs) ^{1,2}	RR 6.42 (4.13 to 9.97)	5.4%	34.7% (22.3 to 53.9)	29.3% more (16,9 more to 48,5 more)	⊕⊕○○ LOW ^{3,4}	Dose response gradient. For apremilast 20 mg BID RR 3.32 [1.90, 5.82] p<0.01; For apremilast 10 mg BID and 20 mg QD RR 1.35 [0.70, 2.61] p = 0.37 ⁵
PASI 90 - induction follow up: 16 weeks № of participants: 1020 (2 RCTs) ^{1,2}	RR 12.76 (3.96 to 41.10)	0.8%	10.3% (3.2 to 33.3)	9.5% more (2,4 more to 32,5 more)	⊕⊕○○ LOW ^{3,4}	Dose response gradient. Apremilast 20 mg BID RR 3.37 [1.39, 6.60] p = 0.007, Apremilast 10 mg BID RR 3.96 [0.45, 34.69], p = 0.21 ^{1,5}
PGA clear / almost clear (PGA 0 / 1) - induction follow up: 16 weeks № of participants: 1020 (2 RCTs) ^{1,2}	RR 4.31 (2.77 to 6.71)	5.9%	25.6% (16.5 to 39.9)	19.7% more (10,5 more to 34 more)	⊕⊕○○ LOW ^{3,4}	Significant more patients achieve PGA clear / almost clear with apremilast.
Clearance PGA 0, PASI 100, "clear" - induction follow up: 16 weeks № of participants: 176 (1 RCT) ¹	RR 5.00 (0.24 to 102.67)	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{3,6}	2 / 88 achieved PGA 0 with apremilast compared to 0 / 88 with placebo.
PASI 75 - long term follow up: 24 weeks № of participants: 176 (1 RCT) ¹	RR 5.83 (2.58 to 13.17)	6.8%	39.8% (17.6 to 89.8)	32.9% more (10,8 more to 83 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{3,6,7}	Significant more patients achieve PASI 75 with apremilast
PASI 90 - long term follow up: 24 weeks № of participants: 176 (1 RCT) ¹	RR 13.00 (1.74 to 97.25)	1.1%	14.8% (2.0 to 100.0)	13.6% more (0,8 more to 109,4 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{3,6,7}	Significant more patients achieve PASI 90 with apremilast

Apremilast 30 mg BID compared to placebo for adult patients with chronic plaque type psoriasis

Patient or population: adult patients with chronic plaque type psoriasis

Intervention: apremilast 30 mg BID

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With apremilast 30 mg BID	Difference		
PGA clear / almost clear (PGA 0 / 1) - long term follow up: 24 weeks № of participants: 176 (1 RCT) ¹	RR 5.00 (2.19 to 11.40)	6.8%	34.1% (14.9 to 77.7)	27.3% more (8,1 more to 70,9 more)	⊕○○○ VERY LOW 3,4,7	Significant more patients achieve PGA clear / almost clear with apremilast
Withdrawal due to adverse event follow up: 16 weeks № of participants: 1018 (2 RCTs) ^{1,2}	RR 1.73 (0.95 to 3.15)	3.8%	6.5% (3.6 to 11.9)	2.8% more (0,2 fewer to 8,1 more)	⊕⊕○○ LOW 3,4	There is no statistically significant difference between apremilast and placebo.
Adverse events - induction assessed with:% patients with at least one adverse event follow up: 16 weeks № of participants: 1020 (2 RCTs) ^{1,2}	RR 1.25 (1.13 to 1.38)	57.8%	72.3% (65.4 to 79.8)	14.5% more (7,5 more to 22 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 3	There is no statistically significant difference between apremilast and placebo.
Serious adverse events assessed with:% patients with at least one serious adverse event follow up: 16 weeks № of participants: 1018 (2 RCTs) ^{1,2}	RR 0.79 (0.36 to 1.77)	2.7%	2.1% (1.0 to 4.8)	0.6% fewer (1,7 fewer to 2,1 more)	⊕⊕○○ LOW 3,4	There is no statistically significant difference between apremilast and placebo.
mean change in DLQI follow up: 16 weeks № of participants: 176 (1 RCT) ⁸	-	The mean mean change in DLQI was -1.9	-	MD 2.5 higher (4.02 lower to 0.98 lower)	⊕○○○ VERY LOW 3,6	This is not a clinically relevant decrease since the MID is estimated at 4

Apremilast 30 mg BID compared to placebo for adult patients with chronic plaque type psoriasis

Patient or population: adult patients with chronic plaque type psoriasis

Intervention: apremilast 30 mg BID

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With apremilast 30 mg BID	Difference		
Adverse events - long term follow up: 24 weeks № of participants: 67 (1 observational study) ^{1,9}	not estimable	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ³	31 / 67 patients with apremilast 30 mg BID, no placebo data available
Serious adverse events - long term follow up: 24 weeks № of participants: 67 (1 observational study) ^{1,9}	not estimable	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ³	0 / 67 in apremilast group, no placebo data available

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Papp 2012
2. Papp 2015
3. Downgraded one level due to unclear risk of selection bias, performance bias, detection bias
4. Downgraded one level for imprecision. Wide CI due to low number of events
5. Papp 2013
6. Downgraded two levels for very serious imprecision, very wide CI. Very wide CI due to low number of events, small sample size not meeting the optimal information size and low occurrence of events
7. Downgraded one level for serious indirectness, there were no placebo data available between week 16-24, and placebo data have been estimated (as described in methods section)
8. Strand 2013 (post hoc analysis from Papp 2012)
9. Initial RCT, after 16 weeks open label study

Etanercept

Etanercept compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: etanercept

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With etanercept	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 4685 (12 RCTs) ¹	RR 10.33 (8.16 to 13.07)	3.9%	40.8% (32.2 to 51.6)	36.9% more (28,3 more to 47,7 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
PASI 90 - induction № of participants: 4710 (12 RCTs) ¹	RR 11.67 (7.92 to 17.18)	1.4%	16.5% (11.2 to 24.2)	15.1% more (9,8 more to 22,8 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
PASI:% reduction - induction - 50 mg QW № of participants: 328 (1 RCT)	-	The mean PASI:% reduction - induction - 50 mg QW was 0	-	MD 38.6 higher (31.25 higher to 45.95 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
PASI:% reduction - induction - 50 mg BIW № of participants: 1431 (3 RCTs)	-	The mean PASI:% reduction - induction - 50 mg BIW was 0	-	MD 53.77 higher (50.58 higher to 56.96 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
PGA: clear (PASI100) - induction № of participants: 2612 (6 RCTs)	RR 12.02 (6.33 to 22.81)	0.3%	3.9% (2.0 to 7.3)	3.5% more (1,7 more to 7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2,3	
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 3981 (10 RCTs) ¹	RR 7.88 (6.08 to 10.20)	4.7%	37.4% (28.9 to 48.4)	32.7% more (24,1 more to 43,7 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
DLQI:% reduction - induction - 50 mg QW № of participants: 328 (1 RCT)	-	The mean DLQI:% reduction - induction - 50 mg QW was 10.9	-	MD 39.9 higher (27.9 higher to 51.9 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Mean% reduction of DLQI score: 10.9% for placebo 50.8% etanercept 50 mg QW
DLQI:% reduction - induction - 50 mg BIW	-	The mean DLQI:% reduction -	-	MD 50.1 higher (37.47 higher to 62.73 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Mean% reduction of DLQI score: 10.9% for placebo 61.0% etanercept 50 mg BIW

No of participants: 330 (1 RCT)		induction - 50 mg BIW was 10.9			
DLQI score 0 or 1 - induction No of participants: 1101 (2 RCTs)	RR 5.65 (3.83 to 8.33)	6.9%	39.1% (26.5 to 57.7)	32.2% more (19,6 more to 50,8 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Withdrawal due to AE - induction No of participants: 4070 (10 RCTs) ¹	RR 1.12 (0.68 to 1.83)	1.6%	1.7% (1.1 to 2.9)	0.2% more (0,5 fewer to 1,3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴
DLQI 0 or 1 - induction No of participants: 1101 (2 RCTs)	RR 5.65 (3.83 to 8.33)	Study population			⊕⊕⊕⊕ HIGH
		6.9%	39.1% (26.5 to 57.7)	32.2% more (19,6 more to 50,8 more)	
PASI:% reduction - induction - - 25 mg QW (Copy) No of participants: 326 (1 RCT)	-	The mean PASI:% reduction - induction - 25 mg QW (Copy) was 0	-	MD 26.9 higher (19.96 higher to 33.84 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Pts. with at least 1 AE - induction No of participants: 3382 (8 RCTs) ¹	RR 1.13 (1.06 to 1.22)	47.0%	53.1% (49.8 to 57.3)	6.1% more (2,8 more to 10,3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²
Pts. with at least 1 SAE - induction No of participants: 3373 (8 RCTs) ¹	RR 0.83 (0.49 to 1.42)	1.9%	1.5% (0.9 to 2.6)	0.3% fewer (1 fewer to 0,8 more)	⊕⊕○○ LOW ^{2,4}
PASI 75 - longterm No of participants: 2732 (7 RCTs)	RR 8.36 (6.72 to 10.41)	6.7%	56.1% (45.1 to 69.8)	49.4% more (38,4 more to 63,1 more)	⊕⊕○○ LOW ⁵
PASI 90 - longterm No of participants: 2121 (6 RCTs)	RR 19.03 (11.53 to 31.42)	1.6%	29.8% (18.0 to 49.1)	28.2% more (16,5 more to 47,6 more)	⊕⊕○○ LOW ⁶
PASI:% reduction - longterm - - 50 mg BIW No of participants: 112 (1 RCT)	-	The mean PASI:% reduction - longterm - 50 mg BIW was 0	-	MD 66 higher (50.2 higher to 81.8 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH

PGA: clear / almost clear - longterm № of participants: 1511 (5 RCTs)	RR 7.33 (5.46 to 9.83)	6.7%	49.4% (36.8 to 66.2)	42.7% more (30,1 more to 59,5 more)	⊕⊕○○ LOW ⁷
DLQI:% reduction - longterm - 50 mg BIW № of participants: 112 (1 RCT)		The mean DLQI:% reduction - longterm - 50 mg BIW was 0	-	MD 57 higher (38.52 higher to 75.48 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Withdrawal due to AE - longterm № of participants: 112 (1 RCT)	RR 0.32 (0.07 to 1.53)	10.9%	3.5% (0.8 to 16.7)	7.4% fewer (10,1 fewer to 5,8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴
Pts. with at least 1 SAE - longterm № of participants: 112 (1 RCT)	RR 0.64 (0.11 to 3.70)	5.5%	3.5% (0.6 to 20.2)	2.0% fewer (4,9 fewer to 14,7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴
Time till onset of action: time until 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 1887 (6 RCTs)		The mean time till onset of action: time until 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,8}
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 918 (3 RCTs)		The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW ^{2,8}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Griffiths et al. 2015 (includes two studies: UNCOVER-2, UNCOVER-3)
2. randomization methods unclear
3. Not downgraded for imprecision despite wide CI, due to large effect and adequate number of events
4. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
5. placebo group data imputed for 6 out of 7 studies
6. placebo group data imputed for 5 out of 6 studies
7. placebo group data imputed for 5 out of 5 studies
8. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Etanercept 50 mg QW compared to etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm) for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg QW

Comparison: etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm)	With etanercept 50 mg QW	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 1751 (4 RCTs)	RR 0.66 (0.59 to 0.74)	53.0%	35.0% (31.3 to 39.2)	18.0% fewer (21,7 fewer to 13,8 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Significantly less patients achieved PASI 75 with Etanercept 50 mg QW compared to etanercept 50 mg BIW. 35,1 versus 53,0%
PASI 90 - induction № of participants: 1003 (3 RCTs)	RR 0.47 (0.35 to 0.64)	22.8%	10.7% (8.0 to 14.6)	12.1% fewer (14,8 fewer to 8,2 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly less patients achieved PASI 90 with Etanercept 50 mg QW compared to etanercept 50 mg BIW. 10,7 versus 22,8%
PASI:% reduction - induction № of participants: 326 (1 RCT)	-	The mean PASI:% reduction - induction was 0	-	MD 11.6 lower (18.68 lower to 4.52 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	Etanercept 50 mg QW yields a significantly lower PASI% reduction compared to etanercept 50 mg BIW
PASI: absolute reduction - induction № of participants: 270 (1 RCT)	-	The mean PASI: absolute reduction - induction was 0	-	MD 3.6 lower (5 lower to 2.2 lower)	⊕⊕○○ LOW 1,2	Etanercept 50 mg QW yields a significantly lower PASI absolute reduction compared to etanercept 50 mg BIW
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 2466 (5 RCTs)	RR 0.76 (0.58 to 0.98)	43.9%	33.3% (25.4 to 43.0)	10.5% fewer (18,4 fewer to 0,9 fewer)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,3,4	Etanercept 50 mg QW yields a significantly lower PGA: clear / almost clear - induction compared to etanercept 50 mg BIW. 34,3 versus 43,9%

Etanercept 50 mg QW compared to etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm) for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg QW

Comparison: etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm)	With etanercept 50 mg QW	Difference		
DLQI: final score - induction № of participants: 752 (1 RCT)	-	The mean DLQI: final score - induction was 0	-	MD 1.1 higher (0.3 higher to 1.9 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ₁	Etanercept 50 mg QW yields a significantly higher DLQI: final score - compared to etanercept 50 mg BIW
DLQI:% reduction - induction № of participants: 326 (1 RCT)	-	The mean DLQI:% reduction - induction was 0	-	MD 10.2 lower (21.45 lower to 1.05 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Etanercept 50 mg QW yields a significantly lower% reduction of the DLQI: final score - compared to etanercept 50 mg BIW
DLQI: absolute reduction - induction № of participants: 270 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - induction was 0	-	MD 2.1 lower (3.5 lower to 0.7 lower)	⊕⊕○○ LOW _{1,2}	Etanercept 50 mg QW yields a significantly lower absolute reduction of the DLQI: final score - compared to etanercept 50 mg BIW
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 390 (1 RCT)	RR 1.48 (0.25 to 8.79)	1.0%	1.5% (0.3 to 9.1)	0.5% more (0,8 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ₅	There is no significant difference between Etanercept 50 mg QW compared to etanercept 50 mg BIW. 1,5 versus 1,0%
PASI 75 - longterm № of participants: 1751 (4 RCTs)	RR 0.86 (0.79 to 0.92)	62.6%	53.8% (49.5 to 57.6)	8.8% fewer (13,1 fewer to 5 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ₁	Etanercept 50 mg QW, followed by 50 mg etanercept QW / BIW yields a significantly lower PASI 75 longterm compared to Etanercept 50 mg BIW, followed by etanercept 50 mg QW / BIW. 53,8 versus 62,6%
PASI 90 - longterm № of participants: 596 (2 RCTs)	RR 0.66 (0.52 to 0.84)	38.7%	25.6% (20.1 to 32.5)	13.2% fewer (18,6 fewer to 6,2 fewer)	⊕⊕○○ LOW _{1,2}	Etanercept 50 mg QW, followed by 50 mg etanercept QW / BIW yields a significantly lower PASI 90 longterm compared to Etanercept 50 mg BIW, followed by etanercept 50 mg QW / BIW. 25,8 versus 38,7%
PASI:% reduction - longterm № of participants: 326 (1 RCT)	-	The mean PASI:% reduction - longterm was 0	-	MD 9 lower (15.53 lower to 2.47 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Etanercept 50 mg QW, followed by 50 mg etanercept QW / Q2W yields a significantly lower PASI% reduction compared to Etanercept 50 mg BIW, followed by etanercept 50 mg QW / Q2W

Etanercept 50 mg QW compared to etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm) for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg QW

Comparison: etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm)	With etanercept 50 mg QW	Difference		
PASI: absolute reduction - longterm № of participants: 270 (1 RCT)	-	The mean PASI: absolute reduction - longterm was 0	-	MD 2 lower (3.4 lower to 0.6 lower)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	Etanercept 50 mg QW, followed by 50 mg etanercept QW / BIW yields a significantly lower PASI absolute reduction compared to Etanercept 50 mg BIW, followed by etanercept 50 mg QW / BIW
PGA: clear / almost clear - longterm № of participants: 1348 (3 RCTs)	RR 0.78 (0.67 to 0.92)	58.7%	45.8% (39.3 to 54.0)	12.9% fewer (19,4 fewer to 4,7 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2,6}	Significantly less patients achieved PGA: clear / almost clear with Etanercept 50 mg QW, followed by 50 mg etanercept QW / BIW compared to Etanercept 50 mg BIW, followed by etanercept 50 mg QW / BIW. 47,5 versus 58,7%
DLQI: final - longterm № of participants: 752 (1 RCT)	-	The mean DLQI: final - longterm was 0	-	MD 0.3 higher (0.48 lower to 1.08 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Etanercept 50 mg QW, followed by 50 mg etanercept QW / BIW yields a insignificant lower DLQI-final score compared to Etanercept 50 mg BIW, followed by etanercept 50 mg QW / BIW
DLQI:% reduction - longterm № of participants: 326 (1 RCT)	-	The mean DLQI:% reduction - longterm was 0	-	MD 14.4 lower (23.34 lower to 5.46 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Etanercept 50 mg QW, followed by 50 mg etanercept QW / BIW yields a significant lower DLQI-% reduction compared to Etanercept 50 mg BIW, followed by etanercept 50 mg QW / BIW
DLQI: absolute reduction - longterm № of participants: 270 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - longterm was 0	-	MD 1.3 lower (2.7 lower to 0.1 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	There is significant difference between Etanercept 50 mg QW, followed by 50 mg etanercept QW / BIW and Etanercept 50 mg BIW, followed by etanercept.
Withdrawal due to AE - longterm № of participants: 1415 (3 RCTs)	RR 0.79 (0.42 to 1.46)	3.2%	2.6% (1.4 to 4.7)	0.7% fewer (1,9 fewer to 1,5 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,5}	There is no significant difference in withdrawal due to AE between Etanercept 50 mg QW, followed by 50 mg etanercept QW / BIW and Etanercept 50 mg BIW, followed by etanercept 50 mg QW / BIW. 2,5 versus 3,2%

Etanercept 50 mg QW compared to etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm) for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg QW

Comparison: etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm)	With etanercept 50 mg QW	Difference		
Pts. with at least 1 AE - longterm № of participants: 1025 (2 RCTs)	RR 0.92 (0.82 to 1.02)	59.6%	54.8% (48.9 to 60.8)	4.8% fewer (10,7 fewer to 1,2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	There is no difference in pts with at least 1 AE between Etanercept 50 mg QW, followed by 50 mg etanercept QW / BIW and Etanercept 50 mg BIW, followed by etanercept 50 mg QW / BIW. 54,5 versus 59,6%
Pts. with at least 1 SAE - longterm № of participants: 1025 (2 RCTs)	RR 0.84 (0.43 to 1.66)	3.5%	2.9% (1.5 to 5.8)	0.6% fewer (2 fewer to 2,3 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,5}	There is no significant difference in pts with at least 1 SAE between Etanercept 50 mg QW, followed by 50 mg etanercept QW / BIW and Etanercept 50 mg BIW, followed by etanercept 50 mg QW / BIW. 2,9 versus 3,5%
Median time to relapse № of participants: 160 (1 RCT) ⁷	-	The mean median time to relapse was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁸	50 mg QW: 87d; 50 mg BIW:112d
Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 680 (2 RCTs)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,9}	50 mg QW / 25 mg BIW:9,4-9,5 weeks 50 mg BIW: 5,5-7,3 weeks
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 1046 (2 RCTs)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,3,9}	50 mg QW / 25 mg BIW: 3,5 weeks 50 mg BIW 2,8 weeks

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

Etanercept 50 mg QW compared to etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm) for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg QW

Comparison: etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With etanercept 50 mg BIW (induction); 50 mg BIW or QW (longterm)	With etanercept 50 mg QW	Difference		

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. unclear randomization methods
2. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
3. Ortonne et al. 2008: open study
4. stat. heterogeneity ($I^2 > 50\%$) may be due to methodological differences in studies
5. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
6. stat. heterogeneity ($I^2 > 50\%$) may be due to clinical heterogeneity in studies (dosage adjustment)
7. relapse= loss of PASI 50 after PASI 75 responder discontinued treatment
8. no SD or range provided
9. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Etanercept 50 mg BIW compared to infliximab 5 mg / kg for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg BIW

Comparison: infliximab 5 mg / kg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With infliximab 5 mg / kg	With etanercept 50 mg BIW	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 48 (1 RCT)	RR 0.29 (0.13 to 0.64)	76.0%	22.0% (9.9 to 48.6)	54.0% fewer (66,1 fewer to 27,4 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Etanercept 50 mg BIW yields a significantly lower PASI 75 compared to infliximab 5 mg / kg. 21,7 versus 76,0%

Etanercept 50 mg BIW compared to infliximab 5 mg / kg for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: etanercept 50 mg BIW
Comparison: infliximab 5 mg / kg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With infliximab 5 mg / kg	With etanercept 50 mg BIW	Difference		
PASI 75 - longterm № of participants: 48 (1 RCT)	RR 0.48 (0.26 to 0.89)	72.0%	34.6% (18.7 to 64.1)	37.4% fewer (53,3 fewer to 7,9 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Etanercept 50 mg BIW yields a significantly lower PASI 75 longterm compared to infliximab 5 mg / . 34,8 versus 72,0%

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance

Etanercept 50 mg BIW compared to ustekimumab (45 mg or 90 mg) for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: etanercept 50 mg BIW
Comparison: ustekimumab (45 mg or 90 mg)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With ustekimumab (45 mg or 90 mg)	With etanercept 50 mg BIW	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 903 (1 RCT)	RR 0.80 (0.72 to 0.89)	71.4%	57.1% (51.4 to 63.5)	14.3% fewer (20 fewer to 7,9 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Etanercept 50 mg BIW yields a significantly lower PASI 75 compared to ustekimumab (45 mg or 90 mg) for psoriasis. 56,8 versus 71,4%
PASI 90 - induction № of participants: 903 (1 RCT)	RR 0.57 (0.45 to 0.71)	41.5%	23.7% (18.7 to 29.5)	17.9% fewer (22,9 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Etanercept 50 mg BIW yields a significantly lower PASI 90 compared to ustekimumab (45 mg or 90 mg) for psoriasis. 23,1 versus 41,5%
PGA: clear - induction № of participants: 903 (1 RCT)	RR 0.41 (0.26 to 0.66)	22.5%	9.2% (5.8 to 14.8)	13.3% fewer (16,6 fewer to 7,6 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Etanercept 50 mg BIW yields significantly less clearance / PGA: clear compared to ustekimumab (45 mg or 90 mg) for psoriasis. 8,6 versus 22,5%
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 903 (1 RCT)	RR 0.72 (0.64 to 0.81)	68.5%	49.3% (43.9 to 55.5)	19.2% fewer (24,7 fewer to 13 fewer)	⊕⊕○○ LOW 1,2	Etanercept 50 mg BIW yields significantly less patients achieving PGA: clear / almost clear compared to ustekimumab (45 mg or 90 mg) for psoriasis. 49,0 versus 68,5%
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 903 (1 RCT)	RR 1.55 (0.59 to 4.09)	1.4%	2.2% (0.8 to 5.9)	0.8% more (0,6 fewer to 4,4 more)	⊕⊕○○ LOW 1,3	There is no significant difference in withdrawal due to AE between Etanercept 50 mg BIW and ustekimumab (45 mg or 90 mg) for psoriasis. 2,3 versus 1,4%
Pts. with at least 1 AE - induction № of participants: 903 (1 RCT)	RR 1.03 (0.94 to 1.13)	68.0%	70.0% (63.9 to 76.8)	2.0% more (4,1 fewer to 8,8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	There is no significant difference between Etanercept 50 mg BIW ustekimumab (45 mg or 90 mg) for psoriasis. 70,0 versus 68,0%
Pts. with at least 1 SAE - induction № of participants: 903 (1 RCT)	RR 0.78 (0.24 to 2.56)	1.4%	1.1% (0.3 to 3.7)	0.3% fewer (1,1 fewer to 2,2 more)	⊕⊕○○ LOW 1,3	There is no significant difference between Etanercept 50 mg BIW ustekimumab (45 mg or 90 mg) for psoriasis. 1,2 versus 1,4%

Etanercept 50 mg BIW compared to ustekimumab (45 mg or 90 mg) for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: etanercept 50 mg BIW
Comparison: ustekimumab (45 mg or 90 mg)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With ustekimumab (45 mg or 90 mg)	With etanercept 50 mg BIW	Difference		
Median time to relapse № of participants: (1 RCT) ⁴	-	The mean median time to relapse was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW ^{1,5}	n = unclear etanercept 50 mg: 7.3w ustekinumab 45 mg: 14.4w ustekinumab 90 mg: 18.1w
Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 903 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,6}	Ustekinumab 45 mg: 4,8 weeks Ustekinumab 90 mg: 4,4 weeks Etanercept 50 mg BIW: 5,5 weeks

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. unclear randomization methods / allocation concealment, unblinded patients
2. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
3. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
4. median time of disease recurrence (loss of PGA clear / minimal / mild) after treatment discontinuation in pts. achieving PGA clear / minimal / mild
5. no SD or range provided
6. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Etanercept 50 mg twice weekly compared to tofacitinib 5 mg BID for plaque type psoriasis

Patient or population: plaque type psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg twice weekly

Comparison: tofacitinib 5 mg BID

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With tofacitinib 5 mg BID	With etanercept 50 mg twice weekly	Difference		
PASI 75 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 666 (1 RCT) ¹	RR 1.49 (1.27 to 1.75)	39.4%	58.7% (50.0 to 68.9)	19.3% more (10,6 more to 29,5 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{2,3}	Significant more patients achieve PASI 75 response with etanercept.
PASI 90 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 666 (1 RCT) ¹	RR 1.54 (1.18 to 2.00)	20.9%	32.2% (24.7 to 41.8)	11.3% more (3,8 more to 20,9 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{2,3}	Significant more patients achieve PASI 90 response with etanercept.
PGA clear / almost clear - induction follow up: 12 weeks № of participants: 666 (1 RCT) ¹	RR 1.41 (1.23 to 1.61)	47.0%	66.2% (57.8 to 75.6)	19.3% more (10,8 more to 28,7 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{2,3}	Significant more patients achieve PGA clear / almost clear response with etanercept.
Clearance (PGA 0 / PASI 100) - induction follow up: 12 weeks № of participants: 666 (1 RCT) ¹	RR 1.73 (1.19 to 2.51)	11.2%	19.4% (13.3 to 28.1)	8.2% more (2,1 more to 16,9 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{2,3}	Significant more patients achieve PGA 0 / PASI 100 with etanercept
DLQI ≤ 5 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 666 (1 RCT) ¹	RR 1.12 (0.99 to 1.27)	57.9%	64.8% (57.3 to 73.5)	6.9% more (0,6 fewer to 15,6 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{2,3}	There is no significant difference between etanercept en tofacitinib
withdrawal due to adverse event - induction follow up: 12 weeks № of participants: 664 (1 RCT) ¹	RR 3.60 (1.01 to 12.79)	0.9%	3.3% (0.9 to 11.7)	2.4% more (0 fewer to 10,8 more)	⊕⊕○○ LOW ^{2,4,5}	Significant more patients withdraw from study due to adverse events with etanercept

Etanercept 50 mg twice weekly compared to tofacitinib 5 mg BID for plaque type psoriasis

Patient or population: plaque type psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg twice weekly

Comparison: tofacitinib 5 mg BID

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With tofacitinib 5 mg BID	With etanercept 50 mg twice weekly	Difference		
Adverse events - induction follow up: 12 weeks № of participants: 666 (1 RCT) ¹	RR 1.05 (0.92 to 1.20)	54.5%	57.3% (50.2 to 65.5)	2.7% more (4,4 fewer to 10,9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2,4	There is no significant difference between etanercept and tofacitinib
Serious adverse events - induction follow up: 12 weeks № of participants: 666 (1 RCT) ¹	RR 0.98 (0.35 to 2.77)	2.1%	2.1% (0.7 to 5.9)	0.0% fewer (1,4 fewer to 3,8 more)	⊕⊕○○ LOW 2,4,5	There is no significant difference between etanercept and tofacitinib

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Bachelez 2015
2. Low risk of bias, adequate randomisation, allocation concealment, blinding of patients and outcome assessors
3. Outcomes were assessed at week 12 (and not week 16) Not downgraded for indirectness since no clinical difference was expected.
4. Downgraded for indirectness since outcomes were assessed at week 12 (and not week 16) and so patients recieved less study medication
5. Downgraded one level for imprecision; Wide CI due to low number of events

Etanercept 50 mg twice weekly compared to tofacitinib 10 mg BID for plaque type psoriasis

Patient or population: plaque type psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg twice weekly

Comparison: tofacitinib 10 mg BID

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With tofacitinib 10 mg BID	With etanercept 50 mg twice weekly	Difference		
PASI 75 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 668 (1 RCT) ¹	RR 0.93 (0.82 to 1.05)	63.3%	58.8% (51.9 to 66.4)	4.4% fewer (11,4 fewer to 3,2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{2,3}	There is no significant difference between etanercept and tofacinib
PASI 90 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 668 (1 RCT) ¹	RR 0.90 (0.73 to 1.11)	35.8%	32.3% (26.2 to 39.8)	3.6% fewer (9,7 fewer to 3,9 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{2,3}	There is no significant difference between etanercept and tofacinib
PGA clear / almost clear follow up: 12 weeks № of participants: 668 (1 RCT) ¹	RR 0.97 (0.88 to 1.08)	67.8%	65.7% (59.6 to 73.2)	2.0% fewer (8,1 fewer to 5,4 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{2,3}	There is no significant difference between etanercept and tofacinib
Clearance (PGA 0) follow up: 12 weeks № of participants: 668 (1 RCT) ¹	RR 0.76 (0.57 to 1.02)	25.3%	19.2% (14.4 to 25.8)	6.1% fewer (10,9 fewer to 0,5 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{2,3}	There is no significant difference between etanercept and tofacinib
DLQI ≤5 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 668 (1 RCT) ¹	RR 0.95 (0.86 to 1.06)	68.1%	64.7% (58.5 to 72.2)	3.4% fewer (9,5 fewer to 4,1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{2,3}	There is no significant difference between etanercept and tofacinib
Withdrawal due to adverse events - induction follow up: 12 weeks № of participants: 665 (1 RCT) ¹	RR 1.08 (0.47 to 2.52)	3.0%	3.3% (1.4 to 7.6)	0.2% more (1,6 fewer to 4,6 more)	⊕⊕○○ LOW ^{2,4,5}	There is no significant difference between etanercept and tofacinib

Etanercept 50 mg twice weekly compared to tofacitinib 10 mg BID for plaque type psoriasis

Patient or population: plaque type psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg twice weekly

Comparison: tofacitinib 10 mg BID

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With tofacitinib 10 mg BID	With etanercept 50 mg twice weekly	Difference		
Adverse events - induction follow up: 12 weeks № of participants: 668 (1 RCT) ¹	RR 0.96 (0.84 to 1.09)	59.6%	57.3% (50.1 to 65.0)	2.4% fewer (9,5 fewer to 5,4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2,4	There is no significant difference between etanercept and tofacinib
Serious adverse events - induction follow up: 12 weeks № of participants: 668 (1 RCT) ¹	RR 1.38 (0.44 to 4.31)	1.5%	2.1% (0.7 to 6.5)	0.6% more (0,8 fewer to 5 more)	⊕⊕○○ LOW 2,4,5	There is no significant difference between etanercept and tofacinib

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Bachelez 2015
2. Low risk of bias, adequate randomisation, allocation concealment, blinding of patients and outcome assessors
3. Outcomes were assessed at week 12 (and not week 16). Not downgraded for indirectness since no clinical difference was expected.
4. Downgraded one level for indirectness since outcomes were assessed at week 12 (and not week 16) and therefore patients received less study medication
5. Downgraded one level for imprecision; Wide CI due to low number of events

Etanercept 50 mg twice weekly compared to ixekizumab 80 mg every four weeks for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg twice weekly

Comparison: ixekizumab 80 mg every four weeks

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Ixekizumab 80 mg every four weeks	With etanercept 50 mg twice weekly	Difference		
PASI 75 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1473 (2 RCTs) ¹	RR 0.59 (0.54 to 0.64)	80.9%	47.7% (43.7 to 51.8)	33.2% fewer (37,2 fewer to 29,1 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	Significant more patients achieve PASI 75 with ixekizumab
PASI 90 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1473 (2 RCTs) ¹	RR 0.36 (0.31 to 0.41)	62.6%	22.5% (19.4 to 25.7)	40.1% fewer (43,2 fewer to 36,9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	Significant more patients achieve PASI 90 with ixekizumab
Mean PASI reduction from baseline - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1473 (2 RCTs) ¹	-	The mean PASI reduction from baseline - induction was 0	-	MD 4.58 higher (4.55 higher to 4.61 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	The mean PASI reduction is significant higher for ixekizumab
PGA clear / almost clear - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1473 (2 RCTs) ¹	RR 0.52 (0.48 to 0.58)	74.2%	38.6% (35.6 to 43.0)	35.6% fewer (38,6 fewer to 31,2 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	Significant more patients achieve PGA clear / almost clear with ixekizumab
Clearance PGA 0 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1473 (2 RCTs) ¹	RR 0.21 (0.16 to 0.28)	34.2%	7.2% (5.5 to 9.6)	27.1% fewer (28,8 fewer to 24,7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	Significant more patients achieve PGA 0 with ixekizumab
Clearance PASI 100 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1473 (2 RCTs) ¹	RR 0.19 (0.14 to 0.26)	33.0%	6.3% (4.6 to 8.6)	26.7% fewer (28,4 fewer to 24,4 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	Significant more patients achieve PASI 100 with ixekizumab

Etanercept 50 mg twice weekly compared to ixekizumab 80 mg every four weeks for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg twice weekly

Comparison: ixekizumab 80 mg every four weeks

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Ixekizumab 80 mg every four weeks	With etanercept 50 mg twice weekly	Difference		
Mean reduction in DLQI from baseline - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1473 (2 RCTs) ¹	-	The mean mean reduction in DLQI from baseline - induction was 0	-	MD 1.63 higher (1.61 higher to 1.65 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	The mean reduction in DLQI is significant higher with ixekizumab
DLQI 0 or 1 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1473 (2 RCTs) ¹	RR 0.63 (0.57 to 0.70)	61.9%	39.0% (35.3 to 43.4)	22.9% fewer (26,6 fewer to 18,6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	Significant more patients achieve DLQI 0 or 1 with ixekizumab
Number of patients withdrawal due to adverse event - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1473 (2 RCTs) ¹	RR 0.64 (0.28 to 1.47)	1.9%	1.2% (0.5 to 2.8)	0.7% fewer (1,4 fewer to 0,9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ₃	There is no significant difference between etanercept and ixekizumab
Patients with at least one adverse event - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1468 (2 RCTs) ¹	RR 0.94 (0.86 to 1.03)	57.5%	54.0% (49.4 to 59.2)	3.4% fewer (8 fewer to 1,7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ₃	There is no significant difference between etanercept and ixekizumab
Patients with at least one serious adverse event - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1468 (2 RCTs) ¹	RR 0.99 (0.47 to 2.05)	1.9%	1.9% (0.9 to 3.9)	0.0% fewer (1 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ₃	There is no significant difference between etanercept and ixekizumab

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

Etanercept 50 mg twice weekly compared to ixekizumab 80 mg every four weeks for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg twice weekly

Comparison: ixekizumab 80 mg every four weeks

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Ixekizumab 80 mg every four weeks	With etanercept 50 mg twice weekly	Difference		

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Griffiths et al. 2015 (includes two studies: UNCOVER-2, UNCOVER-3)
2. Outcomes were assessed at week 12. Not downgraded for indirectness since no clinical difference was expected.
3. downgraded one level for indirectness since outcomes were assessed in week 12 and therefore patients received less study medication

Etanercept 50 mg twice weekly compared to ixekizumab 80 mg every two weeks for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg twice weekly

Comparison: ixekizumab 80 mg every two weeks

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Ixekizumab 80 mg every two weeks	With etanercept 50 mg twice weekly	Difference		
PASI 75 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1476 (2 RCTs) ¹	RR 0.54 (0.50 to 0.58)	88.5%	47.8% (44.2 to 51.3)	40.7% fewer (44,2 fewer to 37,1 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	Significant more patients achieve PASI 75 with ixekizumab
PASI 90 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1476 (2 RCTs) ¹	RR 0.32 (0.28 to 0.37)	69.3%	22.2% (19.4 to 25.6)	47.1% fewer (49,9 fewer to 43,7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	Significant more patients achieve PASI 90 with ixekizumab

Etanercept 50 mg twice weekly compared to ixekizumab 80 mg every two weeks for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg twice weekly

Comparison: ixekizumab 80 mg every two weeks

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Ixekizumab 80 mg every two weeks	With etanercept 50 mg twice weekly	Difference		
Mean PASI reduction from baseline - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1476 (2 RCTs) ¹	-	The mean PASI reduction from baseline - induction was - 18.4	-	MD 5.17 higher (5.14 higher to 5.2 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	The mean PASI reduction is significant higher for ixekizumab
PGA clear / almost clear - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1476 (2 RCTs) ¹	RR 0.48 (0.43 to 0.52)	81.8%	39.3% (35.2 to 42.5)	42.5% fewer (46,6 fewer to 39,3 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	Significant more patients achieve PGA clear / almost clear with ixekizumab
Clearance PGA 0 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1476 (2 RCTs) ¹	RR 0.18 (0.14 to 0.23)	41.0%	7.4% (5.7 to 9.4)	33.6% fewer (35,3 fewer to 31,6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	Significant more patients achieve PGA 0 with ixekizumab
Clearance PASI 100 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1476 (2 RCTs) ¹	RR 0.16 (0.12 to 0.22)	39.0%	6.2% (4.7 to 8.6)	32.8% fewer (34,3 fewer to 30,4 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	Significant more patients achieve PASI 100 with ixekizumab
Mean reduction in DLQI from baseline - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1476 (2 RCTs) ¹	-	The mean mean reduction in DLQI from baseline - induction was 0	-	MD 2.35 higher (2.32 higher to 2.37 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	The mean reduction in DLQI is significant higher for ixekizumab
DLQI 0 or 1 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1476 (2 RCTs) ¹	RR 0.48 (0.43 to 0.52)	82.1%	39.4% (35.3 to 42.7)	42.7% fewer (46,8 fewer to 39,4 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ²	Significant more patients achieve DLQI 0 or 1 with ixekizumab

Etanercept 50 mg twice weekly compared to ixekizumab 80 mg every two weeks for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg twice weekly

Comparison: ixekizumab 80 mg every two weeks

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Ixekizumab 80 mg every two weeks	With etanercept 50 mg twice weekly	Difference		
Number of patients withdrawal due to adverse event - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1476 (2 RCTs) ¹	RR 0.75 (0.32 to 1.77)	1.6%	1.2% (0.5 to 2.9)	0.4% fewer (1,1 fewer to 1,3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 3	There is no significant difference between etanercept and ixekizumab
Patients with at least one adverse event - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1473 (2 RCTs) ¹	RR 0.93 (0.85 to 1.02)	57.8%	53.7% (49.1 to 58.9)	4.0% fewer (8,7 fewer to 1,2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 3	There is no significant difference between etanercept and ixekizumab
Patients with at least one serious adverse event - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1473 (2 RCTs) ¹	RR 0.99 (0.48 to 2.07)	1.9%	1.9% (0.9 to 3.9)	0.0% fewer (1 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 3	There is no significant difference between etanercept and ixekizumab

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Griffiths et al. 2015 (includes two studies: UNCOVER-2, UNCOVER-3)
2. Outcomes were assessed at week 12. Not downgraded for indirectness since no clinical difference was expected.
3. Downgraded one level for indirectness since outcomes were assessed in week 12 and therefore patients received less study medication

Etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW compared to combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID (w11-12 + w23-24) for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW

Comparison: combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID (w11-12 + w23-24)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW+ + clobetasol 0.05% BID	With etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 592 (1 RCT)	RR 0.74 (0.64 to 0.85)	65.1%	48.2% (41.7 to 55.3)	16.9% fewer (23,4 fewer to 9,8 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW yields a significant lower PASI 75 compared to combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID (w11-12 + w23-24) for psoriasis. 48,1 versus 65,1%.
PASI 90 - induction № of participants: 592 (1 RCT)	RR 0.65 (0.49 to 0.87)	29.8%	19.4% (14.6 to 26.0)	10.4% fewer (15,2 fewer to 3,9 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW yields a significant lower PASI 90 compared to combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID (w11-12 + w23-24) for psoriasis. 19,5 versus 29,8%
PGA: clear (PASI100) - induction № of participants: 592 (1 RCT)	RR 0.53 (0.30 to 0.93)	10.8%	5.7% (3.3 to 10.1)	5.1% fewer (7,6 fewer to 0,8 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Significantly less patients achieve PGA: clear with Etanercept 50 mg BIW / 50 mg compared to combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID. 5,7 versus 10,8%
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 592 (1 RCT)	RR 0.75 (0.64 to 0.87)	63.1%	47.3% (40.4 to 54.9)	15.8% fewer (22,7 fewer to 8,2 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Significantly less patients achieve PGA: clear / almost clear with Etanercept 50 mg BIW / 50 mg compared to combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID. 47,1 versus 63,1%
PASI 75 - longterm № of participants: 592 (1 RCT)	RR 0.92 (0.82 to 1.03)	69.2%	63.6% (56.7 to 71.2)	5.5% fewer (12,4 fewer to 2,1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	There is no significant difference between Etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW compared to combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID. 63,6 versus 69,2%
PASI 90 - longterm № of participants: 592 (1 RCT)	RR 0.83 (0.67 to 1.02)	40.7%	33.8% (27.3 to 41.5)	6.9% fewer (13,4 fewer to 0,8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	There is no significant difference between Etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW compared to combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID. 33,7 versus 40,7%

Etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW compared to combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID (w11-12 + w23-24) for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW

Comparison: combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID (w11-12 + w23-24)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW+ + clobetasol 0.05% BID	With etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW	Difference		
PGA: clear (PASI100) - longterm № of participants: 592 (1 RCT)	RR 0.63 (0.41 to 0.97)	15.9%	10.0% (6.5 to 15.5)	5.9% fewer (9,4 fewer to 0,5 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	There is no significant difference between Etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW compared to combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID. 54,9 versus 61,7%
PGA: clear / almost clear - longterm № of participants: 592 (1 RCT)	RR 0.89 (0.78 to 1.02)	61.7%	54.9% (48.1 to 62.9)	6.8% fewer (13,6 fewer to 1,2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	There is no significant difference between Etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW compared to combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID
Pts. with at least 1 SAE - longterm № of participants: 589 (1 observational study)	RR 0.82 (0.28 to 2.41)	2.4%	2.0% (0.7 to 5.9)	0.4% fewer (1,7 fewer to 3,4 more)	- ²	There is no significant difference between Etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW compared to combination etanercept 50 mg BIW / 50 mg QW + clobetasol propionate 0.05% BID

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
2. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference

Fumaraten

Fumaric acid esters compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: fumaric acid esters

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With fumaric acid esters	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 175 (1 RCT)	RR 27.33 (3.85 to 194.15)	1.4%	39.0% (5.5 to 100.0)	37.6% more (4,1 more to 275,9 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	Fumaric acid esters yields a significantly greater PASI 75 induction compared to placebo.
PGA: clear - induction № of participants: 34 (1 RCT)	RR 1.31 (0.04 to 42.03)	8.3%	10.9% (0.3 to 100.0)	2.6% more (8 fewer to 341,9 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{3,4,5}	Fumaric acid esters yields a significantly greater PGA clear compared to placebo.
PGA: clear / almost clear (≥95% reduction) - induction № of participants: 99 (1 RCT)	RR 6.12 (1.44 to 25.95)	4.0%	24.5% (5.8 to 100.0)	20.5% more (1,8 more to 99,8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 138 (2 RCTs)	RR 3.18 (0.71 to 14.23)	1.6%	5.0% (1.1 to 22.6)	3.5% more (0,5 fewer to 21 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3,5}	There is no significant difference between fumaric acid esters and placebo.
Pts. with at least 1 AE - induction № of participants: 99 (1 RCT)	RR 4.72 (2.45 to 9.08)	16.0%	75.5% (39.2 to 100.0)	59.5% more (23,2 more to 129,3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 100 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,6}	Time until 25% of patients achieve PASI 75: placebo: not achieved within 16 weeks FAE: 4.1 weeks

Fumaric acid esters compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: fumaric acid esters

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With fumaric acid esters	Difference		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear randomisation methods, incomplete outcome data (results given in% only)
2. Wide CI
3. No ITT, small study size
4. Statistical heterogeneity ($I^2 = 65\%$) maybe due to clinical heterogeneity (DMF and octyl hydrogen fumarates)
5. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
6. Data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Octyl hydrogen fumarate compared to DMF / monoethylfumarate for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: octyl hydrogen fumarate

Comparison: DMF / monoethylfumarate

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With DMF / monoethylfumarate	With octyl hydrogen fumarate	Difference		
PGA: clear - induction № of participants: 22 (1 RCT)	RR 0.09 (0.01 to 1.44)	50.0%	4.5% (0.5 to 72.0)	45.5% fewer (49,5 fewer to 22 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no significant difference between Octyl hydrogen fumarate compared to DMF / monoethylfumarate.

Octyl hydrogen fumarate compared to DMF / monoethylfumarate for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: octyl hydrogen fumarate
Comparison: DMF / monoethylfumarate

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With DMF / monoethylfumarate	With octyl hydrogen fumarate	Difference		
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 26 (1 RCT)	RR 3.00 (0.36 to 25.21)	7.7%	23.1% (2.8 to 100.0)	15.4% more (4,9 fewer to 186,2 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. unclear randomisation methods, incomplete outcome data (results given in% only)
2. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference

Fumaric acid esters compared to MTX for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: fumaric acid esters

Comparison: MTX

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		MTX	With fumaric acid esters	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 51 (1 RCT)	RR 0.80 (0.28 to 2.29)	24.0%	19.2% (6.7 to 55.0)	4.8% fewer (17,3 fewer to 31 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	Fumaric acid esters yields a significantly higher PASI 75-response compared to MTX.
PASI 90 - induction № of participants: 51 (1 RCT)	RR 0.48 (0.05 to 4.98)	8.0%	3.8% (0.4 to 39.8)	4.2% fewer (7,6 fewer to 31,8 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
PASI: final score - induction № of participants: 51 (1 RCT)	-	The mean PASI: final score - induction was 0	-	MD 3.8 higher (0.68 higher to 6.92 higher)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 41 (1 RCT)	RR 0.58 (0.11 to 3.09)	15.8%	9.2% (1.7 to 48.8)	6.6% fewer (14,1 fewer to 33 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 54 (1 RCT)	RR 0.20 (0.02 to 1.60)	18.5%	3.7% (0.4 to 29.6)	14.8% fewer (18,1 fewer to 11,1 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Pts. with at least 1 AE - induction № of participants: 54 (1 RCT)	RR 0.89 (0.77 to 1.03)	100.0%	89.0% (77.0 to 100.0)	11.0% fewer (23 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	There is no significant difference between fumaric acid esters and MTX.
Pts. with at least 1 SAE - induction № of participants: 54 (1 RCT)	RR 0.89 (0.77 to 1.03)	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,4}	

Fumaric acid esters compared to MTX for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: fumaric acid esters

Comparison: MTX

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		MTX	With fumaric acid esters	Difference		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. open study, incomplete outcome data
2. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
3. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
4. effect not estimable, 0 events in both groups

Fumaric acid esters compared to combination of FAE + calcipotriol for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: fumaric acid esters

Comparison: combination of FAE + calcipotriol

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Combination of FAE + calcipotriol	With fumaric acid esters	Difference		
PASI:% reduction - induction № of participants: 128 (1 RCT)	-	The mean PASI:% reduction - induction was 0	-	MD 24.2 lower (34.2 lower to 14.2 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	A combination of FAE + calcipotriol yields a higher PASI% reduction compared to fumaric acid esters monotherapy. 76%-vs-52%.

Fumaric acid esters compared to combination of FAE + calcipotriol for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: fumaric acid esters

Comparison: combination of FAE + calcipotriol

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Combination of FAE + calcipotriol	With fumaric acid esters	Difference		
PGA: clear - induction № of participants: 132 (1 RCT)	RR 0.07 (0.00 to 1.21)	10.3%	0.7% (0.0 to 12.5)	9.6% fewer (10,3 fewer to 2,2 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Pts. with at least 1 AE - induction № of participants: 134 (1 RCT)	RR 0.96 (0.81 to 1.13)	82.4%	79.1% (66.7 to 93.1)	3.3% fewer (15,6 fewer to 10,7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
Pts. with at least 1 SAE - induction № of participants: 134 (1 RCT)	RR 0.34 (0.01 to 8.28)	1.5%	0.5% (0.0 to 12.2)	1.0% fewer (1,5 fewer to 10,7 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 74 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,3}	Time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved: combination: 1.1 weeks monotherapy: 3.7 weeks

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear randomisation methods
2. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
3. Data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Infliximab

Infliximab compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: infliximab

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With infliximab	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 1255 (6 RCTs)	RR 19.67 (9.07 to 42.65)	2.9%	57.4% (26.5 to 100.0)	54.5% more (23,6 more to 121,6 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	Infliximab yields a significantly higher PASI 75-response compared to placebo. 79% vs.2.9%
PASI 90 - induction № of participants: 1233 (5 RCTs)	RR 44.89 (16.92 to 119.12)	0.8%	33.7% (12.7 to 89.3)	32.9% more (11,9 more to 88,6 more)	⊕⊕○○ LOW ^{3,4}	Infliximab yields a significantly higher PASI 90-response compared to placebo. 52.6% vs.0.75%
PASI:% reduction - induction № of participants: 369 (1 RCT)	-	The mean PASI:% reduction - induction was 0	-	MD 79.4 higher (72.28 higher to 86.52 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Infliximab yields a significantly higher PASI% reduction compared to placebo
PGA: clear (PASI100) - induction № of participants: 378 (1 RCT)	RR 40.03 (2.51 to 638.60)	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴	Significantly more patients achieved PGA: clear with infliximab compared to placebo. 25.6% vs.0%
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 1246 (6 RCTs)	RR 15.13 (7.28 to 31.44)	3.9%	58.9% (28.3 to 100.0)	55.0% more (24,4 more to 118,5 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	Significantly more patients achieved PGA: clear / almost clear with infliximab compared to placebo. 81.3% vs.3.9%
DLQI: absolute reduction - induction № of participants: 1226 (5 RCTs)	-	The mean DLQI: absolute reduction - induction was 0	-	MD 8.81 higher (7.46 higher to 10.17 higher)	⊕⊕○○ LOW ^{3,5}	Infliximab yields a significant DLQI: absolute reduction compared to placebo.
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 877 (5 RCTs)	RR 1.71 (0.72 to 4.05)	1.8%	3.1% (1.3 to 7.3)	1.3% more (0,5 fewer to 5,5 more)	⊕⊕○○ LOW ^{3,6}	There is no significant difference between infliximab and placebo.

Infliximab compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: infliximab

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With infliximab	Difference		
Pts. with at least 1 AE - induction № of participants: 704 (3 RCTs)	RR 1.28 (1.08 to 1.52)	53.1%	68.0% (57.4 to 80.8)	14.9% more (4,3 more to 27,6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 7	There is no significant difference between infliximab and placebo.
Pts. with at least 1 SAE - induction № of participants: 704 (3 RCTs)	RR 1.11 (0.43 to 2.88)	2.2%	2.5% (1.0 to 6.4)	0.2% more (1,3 fewer to 4,2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 6	There is no significant difference between infliximab and placebo.
PASI 75 - longterm № of participants: 883 (4 RCTs)	RR 13.07 (8.60 to 19.87)	6.0%	78.6% (51.7 to 100.0)	72.6% more (45,7 more to 113,5 more)	⊕⊕○○ LOW ⁸	Infliximab yields a significantly higher PASI 75 longterm compared to placebo. 82,2% - vs- 6%
PASI 90 - longterm № of participants: 754 (3 RCTs)	RR 31.00 (13.45 to 71.46)	1.6%	51.0% (22.1 to 100.0)	49.3% more (20,5 more to 115,9 more)	⊕⊕○○ LOW ⁹	Infliximab yields a significantly higher PASI 90 longterm compared to placebo. 57.8% vs.1.6%
PASI:% reduction - longterm № of participants: 353 (1 RCT)	-	The mean PASI:% reduction - longterm was 0	-	MD 79.5 higher (70.06 higher to 88.94 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Infliximab yields a significantly higher PASI% reduction longterm compared to placebo.
PGA: clear / almost clear - longterm № of participants: 972 (3 RCTs)	RR 12.11 (7.81 to 18.79)	5.8%	69.7% (45.0 to 100.0)	64.0% more (39,2 more to 102,4 more)	⊕⊕○○ LOW ⁹	Significantly more patients achieved PGA: clear / almost clear longterm with infliximab compared to placebo
DLQI <= 5 - longterm № of participants: 353 (1 RCT)	RR 2.74 (1.96 to 3.84)	31.2%	85.4% (61.1 to 100.0)	54.2% more (29,9 more to 88,5 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly more patients achieved DLQI <5 longterm with infliximab compared to placebo
DLQI: absolute reduction - longterm № of participants: 353 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - longterm was 0	-	MD 9.8 higher (8.19 higher to 11.41 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Infliximab yields a significantly greater DLQI-absolute reduction longterm compared to placebo. 85.5% vs.31.2%

Infliximab compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: infliximab

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With infliximab	Difference		
Withdrawal due to AE - longterm № of participants: 374 (1 RCT)	RR 1.38 (0.55 to 3.46)	6.6%	9.1% (3.6 to 22.8)	2.5% more (3 fewer to 16,2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 6	There is no significant difference between infliximab and placebo
Pts. with at least 1 AE - longterm № of participants: 324 (1 RCT)	RR 1.15 (0.99 to 1.34)	71.4%	82.1% (70.7 to 95.7)	10.7% more (0,7 fewer to 24,3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 6	There is no significant difference between infliximab and placebo
Pts. with at least 1 SAE - longterm № of participants: 503 (2 RCTs)	RR 2.16 (0.65 to 7.17)	2.5%	5.4% (1.6 to 17.8)	2.9% more (0,9 fewer to 15,3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 6	There is no significant difference between infliximab and placebo
Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 1645 (5 RCTs)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW 3,10	time until a 25% of patient achieve PASI 75 is shorter with infliximab compared to placebo.
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 33 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW ¹⁰	time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved is shorter with infliximab compared to placebo.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Infliximab compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: infliximab

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With infliximab	Difference		

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. unclear randomization methods in 3 out of 6 studies
2. moderate heterogeneity ($I^2 > 40\%$) may be due to different methodological quality of the included studies
3. unclear randomization methods in 3 out of 5 studies
4. very wide CI
5. substantial heterogeneity ($I^2 > 60\%$)
6. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
7. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
8. placebo group data imputed for 3 out of 4 studies
9. placebo group data imputed for 2 out of 3 studies
10. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg) compared to infliximab as needed maintenance treatment (3mg or 5 mg) for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg)

Comparison: infliximab as needed maintenance treatment (3mg or 5 mg)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With infliximab as needed maintenance treatment	With infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg)	Difference		
PASI 75 - longterm № of participants: 285 (1 RCT)	RR 1.35 (1.15 to 1.60)	57.6%	77.8% (66.3 to 92.2)	20.2% more (8,6 more to 34,6 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly more patients achieved PASI 75 response with infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg) compared to infliximab as needed maintenance treatment. 78% vs.57.6%
PASI 90 - longterm № of participants: 385 (1 RCT)	RR 2.37 (1.71 to 3.29)	13.9%	33.0% (23.8 to 45.8)	19.1% more (9,9 more to 31,9 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly more patients achieved PASI 90 response with infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg) compared to infliximab as needed maintenance treatment. 56% vs.13.9%
PGA: clear / almost clear - longterm № of participants: 285 (1 RCT)	RR 1.39 (1.18 to 1.65)	56.9%	79.2% (67.2 to 94.0)	22.2% more (10,2 more to 37 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly more patients achieved PGA: clear / almost clear with infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg) compared to infliximab as needed maintenance treatment. 79.4% vs.56.9%
DLQI: absolute reduction - longterm № of participants: 268 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - longterm was 0	-	MD 0.8 higher (1.12 lower to 2.72 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	There is no significant difference in DLQI between Infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg) compared to infliximab as needed maintenance treatment (3mg or 5 mg)
Withdrawal due to AE - longterm (w14-50) № of participants: 297 (1 RCT)	RR 0.85 (0.50 to 1.44)	16.8%	14.3% (8.4 to 24.2)	2.5% fewer (8,4 fewer to 7,4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	There is no significant difference between Infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg) compared to infliximab as needed maintenance treatment (3mg or 5 mg). 3.3% vs.1.8%

Infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg) compared to infliximab as needed maintenance treatment (3mg or 5 mg) for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg)

Comparison: infliximab as needed maintenance treatment (3mg or 5 mg)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With infliximab as needed maintenance treatment	With infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg)	Difference		
Pts. with at least 1 AE - longterm (w14-50) № of participants: 297 (1 RCT)	RR 1.01 (0.91 to 1.12)	82.6%	83.4% (75.1 to 92.5)	0.8% more (7,4 fewer to 9,9 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	There is no significant difference between Infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg) compared to infliximab as needed maintenance treatment (3mg or 5 mg)
Pts. with at least 1 SAE - longterm (w14-50) № of participants: 297 (1 RCT)	RR 1.68 (0.41 to 6.89)	2.0%	3.4% (0.8 to 13.9)	1.4% more (1,2 fewer to 11,9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	There is no significant difference between Infliximab continuous maintenance treatment (3mg or 5 mg) compared to infliximab as needed maintenance treatment (3mg or 5 mg)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference

Methotrexaat

MTX compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: MTX

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With MTX	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 163 (1 RCT)	RR 1.88 (1.02 to 3.47)	18.9%	35.5% (19.2 to 65.5)	16.6% more (0,4 more to 46,6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Significantly more patients achieved PASI 75 response with MTX compared to placebo.
PASI 90 - induction № of participants: 163 (1 RCT)	RR 1.20 (0.50 to 2.93)	11.3%	13.6% (5.7 to 33.2)	2.3% more (5,7 fewer to 21,8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	There is no significant difference between MTX compared to placebo. 13.6% versus 11.3%
PASI: final score - induction № of participants: 36 (1 RCT)	-	The mean PASI: final score - induction was 0	-	MD 7.77 lower (13.89 lower to 1.65 lower)	⊕○○○ VERY LOW 1,3	The mean PASI final score is significantly lower with MTX compared to placebo. (- 7.77.)
PASI: absolute reduction - induction № of participants: 163 (1 RCT)	-	The mean PASI: absolute reduction - induction was 0	-	MD 6.3 higher (3.22 higher to 9.38 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	MTX yields a greater PASI absolute reduction compared to placebo.
PGA: clear - induction № of participants: 163 (1 RCT)	RR 3.85 (0.49 to 30.03)	1.9%	7.3% (0.9 to 56.7)	5.4% more (1 fewer to 54,8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	There is no significant difference between MTX compared to placebo. 7.3% versus 1.9%).[3]
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 163 (1 RCT)	RR 2.65 (1.18 to 5.93)	11.3%	30.0% (13.4 to 67.1)	18.7% more (2 more to 55,8 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly more patients achieved PGA: clear / almost clear with MTX compared to placebo. 30% versus 11.3%
DLQI: absolute reduction - induction № of participants: 161 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - induction was 0	-	MD 2.3 higher (0.21 higher to 4.39 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	MTX yields a significantly greater DLQI absolute reduction compared to placebo.

MTX compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: MTX

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With MTX	Difference		
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 163 (1 RCT)	RR 2.89 (0.36 to 23.41)	1.9%	5.5% (0.7 to 44.2)	3.6% more (1,2 fewer to 42,3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	There is no significant difference between MTX compared to placebo
Pts. with at least 1 AE - induction № of participants: 163 (1 RCT)	RR 1.02 (0.87 to 1.20)	79.2%	80.8% (68.9 to 95.1)	1.6% more (10,3 fewer to 15,8 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	There is no significant difference between MTX compared to placebo
Pts. with at least 1 SAE - induction № of participants: 163 (1 RCT)	RR 0.48 (0.03 to 7.55)	1.9%	0.9% (0.1 to 14.2)	1.0% fewer (1,8 fewer to 12,4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	There is no significant difference between MTX compared to placebo
PASI 75 - longterm № of participants: 36 (1 RCT)	RR 3.58 (1.21 to 10.57)	17.6%	63.2% (21.4 to 100.0)	45.5% more (3,7 more to 168,9 more)	⊕⊕○○ LOW ³	Significantly more patients achieved PASI 75 longterm compared to placebo. 63.2% versus 17.6%
PASI: final score - longterm № of participants: 36 (1 RCT)	-	The mean PASI: final score - longterm was 0	-	MD 8.2 lower (14.34 lower to 2.06 lower)	⊕○○○ VERY LOW 1,3	The PASI final score is significantly lower with MTX compared to placebo. (-8.2)
Pts. with at least 1 AE - longterm № of participants: 36 (1 RCT)	RR 2.15 (0.95 to 4.84)	29.4%	63.2% (27.9 to 100.0)	33.8% more (1,5 fewer to 112,9 more)	⊕○○○ VERY LOW 2,3	There is no significant difference between MTX compared to placebo. 63.2% versus 29.4%, P = 0.07. Big difference possibly caused by small size.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

MTX compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: MTX

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With MTX	Difference		

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
2. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
3. unclear randomization methods, unblinded treatment, incomplete outcome data, placebo to TCM but not to MTX

MTX 25 mg compared to MTX 10 mg for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: MTX 25 mg

Comparison: MTX 10 mg



Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With MTX 10 mg	With MTX 25 mg	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 51 (1 RCT)	RR 1.28 (0.98 to 1.68)	72.0%	92.2% (70.6 to 100.0)	20.2% more (1,4 fewer to 49 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	There is no significant difference between MTX 25 mg compared to MTX 10 mg. 92.3% versus 72.0, P = 0.07. Big absolute difference possibly caused by small size.
PASI: final score - induction № of participants: 51 (1 RCT)	-	The mean PASI: final score - induction was 0	-	MD 1.67 lower (2.93 lower to 0.41 lower)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	MTX 25 mg yields a significantly lower PASI final score compared to MTX 10 mg. (-1.67)
PGA: clear (PASI100) - induction № of participants: 59 (1 RCT)	RR 2.30 (1.26 to 4.18)	30.0%	69.0% (37.8 to 100.0)	39.0% more (7,8 more to 95,4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Significantly more patients achieved PGA: clear with MTX 25 mg compared to MTX10 mg. 69.0% versus 30.0%.

MTX 25 mg compared to MTX 10 mg for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: MTX 25 mg

Comparison: MTX 10 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With MTX 10 mg	With MTX 25 mg	Difference		
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 60 (1 RCT)	RR 3.00 (0.33 to 27.23)	3.3%	10.0% (1.1 to 90.8)	6.7% more (2,2 fewer to 87,4 more)	 LOW ^{1,2}	There is no significant difference between MTX 25 mg compared to MTX 10 mg
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 60 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	 VERY LOW ^{1,4}	time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved: MTX 25 mg = 2.5 weeks MTX 10 mg = 3.5 weeks

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. incomplete outcome data
2. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
3. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
4. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

MTX 15 mg compared to MTX 7.5 mg for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: MTX 15 mg

Comparison: MTX 7.5 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With MTX 7.5 mg	With MTX 15 mg	Difference		
PASI: absolute reduction - induction № of participants: 24 (1 RCT)	-	The mean PASI: absolute reduction - induction was 0	-	MD 1.9 lower (22 lower to 18.2 higher)	⊕○○○ VERY LOW 1,2	Absolute PASI reduction with MTX 15 mg is 1.9 lower compared to MTX 7.5 mg
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 24 (1 RCT)	RR 3.00 (0.33 to 27.23)	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW 1,3	No AE occurred.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. unclear randomization methods, no blinding, small study size
2. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
3. effect not estimable, 0 events in both groups

MTX 15-20 mg QW compared to infliximab 5 mg / kg for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: MTX 15-20 mg QW
Comparison: infliximab 5 mg / kg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With infliximab 5 mg / kg	With MTX 15-20 mg QW	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 868 (1 RCT)	RR 0.54 (0.46 to 0.63)	77.8%	42.0% (35.8 to 49.0)	35.8% fewer (42 fewer to 28,8 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Significantly less patients achieved PASI 75 with MTX compared to infliximab. 41.8% versus 80.0%.
PASI 90 - induction № of participants: 868 (1 RCT)	RR 0.35 (0.26 to 0.46)	54.5%	19.1% (14.2 to 25.1)	35.4% fewer (40,3 fewer to 29,4 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Significantly less patients achieved PASI 90 with MTX compared to infliximab. 19.1% versus 54.5%
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 868 (1 RCT)	RR 0.50 (0.42 to 0.60)	76.0%	38.0% (31.9 to 45.6)	38.0% fewer (44,1 fewer to 30,4 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Significantly less patients achieved PGA: clear / almost clear with MTX compared to infliximab. 38.1% versus 76.0%
Pts. with at least 1 AE - induction № of participants: 860 (1 RCT)	RR 1.00 (0.89 to 1.12)	64.4%	64.4% (57.3 to 72.1)	0.0% fewer (7,1 fewer to 7,7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	There is no significant difference between MTX compared to infliximab. 64.5% versus 64.4%
Pts. with at least 1 SAE - induction № of participants: 860 (1 RCT)	RR 0.34 (0.12 to 0.95)	5.5%	1.9% (0.7 to 5.3)	3.7% fewer (4,9 fewer to 0,3 fewer)	⊕⊕○○ LOW 1,2	There is no significant difference between MTX compared to infliximab. 1.9% versus 5.5%.
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 868 (1 RCT)	RR 0.30 (0.15 to 0.62)	12.3%	3.7% (1.8 to 7.6)	8.6% fewer (10,4 fewer to 4,7 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	
PASI 75 - longterm № of participants: 868 (1 RCT)	RR 0.40 (0.33 to 0.49)	76.9%	30.8% (25.4 to 37.7)	46.1% fewer (51,5 fewer to 39,2 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Significantly less patients achieved PASI 75 with MTX compared to infliximab. 30.7% versus 76.9%

MTX 15-20 mg QW compared to infliximab 5 mg / kg for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: MTX 15-20 mg QW
Comparison: infliximab 5 mg / kg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With infliximab 5 mg / kg	With MTX 15-20 mg QW	Difference		
PASI 90 - longterm № of participants: 868 (1 RCT)	RR 0.29 (0.21 to 0.41)	51.0%	14.8% (10.7 to 20.9)	36.2% fewer (40,3 fewer to 30,1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Significantly less patients achieved PASI 90 with MTX compared to infliximab. 14.9% versus 51.0%
PGA: clear / almost clear - longterm № of participants: 868 (1 RCT)	RR 0.38 (0.31 to 0.48)	73.0%	27.8% (22.6 to 35.1)	45.3% fewer (50,4 fewer to 38 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Significantly less patients achieved PGA: clear / almost clear with MTX compared to infliximab. 27.9% versus 73.0%
Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 868 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW 1,3	Time until a 25% of patient achieve PASI 75 MTX = 9.5 weeks Infliximab = 3.5 weeks
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 868 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW 1,3	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. open study
2. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance

3. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

MTX 7.5-25 mg compared to adalimumab 80 mg / 40 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: MTX 7.5-25 mg

Comparison: adalimumab 80 mg / 40 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 mg / 40 mg	With MTX 7.5-25 mg	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 218 (1 RCT)	RR 0.45 (0.34 to 0.58)	79.6%	35.8% (27.1 to 46.2)	43.8% fewer (52,6 fewer to 33,4 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly more patients achieved PASI 75 with adalimumab compared to MTX. 79.6% versus 35.5%
PASI 90 - induction № of participants: 218 (1 RCT)	RR 0.27 (0.16 to 0.44)	50.9%	13.8% (8.1 to 22.4)	37.2% fewer (42,8 fewer to 28,5 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly more patients achieved PASI 90 with adalimumab compared to MTX. 50.9% versus 13.6%
PASI: absolute reduction - induction № of participants: 218 (1 RCT)	-	The mean PASI: absolute reduction - induction was 0	-	MD 5.8 lower (8.07 lower to 3.53 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Adalimumab yields a significantly greater PASI absolute reduction compared to MTX. (-5.8)
PGA: clear - induction № of participants: 218 (1 RCT)	RR 0.44 (0.20 to 0.96)	16.7%	7.3% (3.3 to 16.0)	9.3% fewer (13,3 fewer to 0,7 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Significantly more patients achieved PGA: clear with adalimumab compared to MTX. 16.7% versus 7.3%
PGA: clear / almost clear - induction № of participants: 218 (1 RCT)	RR 0.41 (0.30 to 0.56)	73.1%	30.0% (21.9 to 41.0)	43.2% fewer (51,2 fewer to 32,2 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Significantly more patients achieved PGA: clear / almost clear with adalimumab compared to MTX. 73.1% versus 30.0%.
DLQI: absolute reduction - induction № of participants: 211 (1 RCT)	-	The mean DLQI: absolute reduction - induction was 0	-	MD 3.4 lower (5.12 lower to 1.68 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Adalimumab yields a greater DLQI absolute reduction compared to MTX. (-3.4)

MTX 7.5-25 mg compared to adalimumab 80 mg / 40 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: MTX 7.5-25 mg

Comparison: adalimumab 80 mg / 40 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 mg / 40 mg	With MTX 7.5-25 mg	Difference		
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 218 (1 RCT)	RR 5.89 (0.72 to 48.12)	0.9%	5.5% (0.7 to 44.6)	4.5% more (0,3 fewer to 43,6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	There is no significant difference between MTX and infliximab.
Pts. with at least 1 AE - induction № of participants: 217 (1 RCT)	RR 1.10 (0.95 to 1.27)	73.8%	81.2% (70.1 to 93.8)	7.4% more (3,7 fewer to 19,9 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	There is no significant difference between MTX and infliximab.
Pts. with at least 1 SAE - induction № of participants: 217 (1 RCT)	RR 0.49 (0.04 to 5.28)	1.9%	0.9% (0.1 to 9.9)	1.0% fewer (1,8 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	There is no significant difference between MTX and infliximab
Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 218 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW ³	Time until a 25% of patient achieve PASI 75: Adalimumab = 4.2 weeks MTX = 12.2 weeks
Time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved № of participants: 218 (1 RCT)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW ³	Time until a 25% reduction of the mean initial PASI is achieved Adalimumab = 1.6 weeks MTX = 4.9 weeks

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

MTX 7.5-25 mg compared to adalimumab 80 mg / 40 mg EOW for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: MTX 7.5-25 mg

Comparison: adalimumab 80 mg / 40 mg EOW

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With adalimumab 80 mg / 40 mg	With MTX 7.5-25 mg	Difference		

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
2. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
3. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Secukinumab

Secukinumab 300 mg compared to placebo for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: secukinumab 300 mg

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With secukinumab 300 mg	Difference		
PASI 75 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1377 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 18.61 (13.05 to 26.54)	4.2%	78.2% (54.8 to 100.0)	74.0% more (50,6 more to 107,3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,5,6}	Significant more patients achieve PASI 75 with secukinumab
PASI 90 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1377 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 43.51 (22.66 to 83.55)	1.2%	50.4% (26.3 to 96.9)	49.3% more (25,1 more to 95,7 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,5,6}	Significant more patients achieve PASI 90 with secukinumab
IGA clear / almost clear follow up: 12 weeks № of participants: 1377 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 28.12 (17.27 to 45.78)	2.2%	61.1% (37.5 to 99.5)	59.0% more (35,4 more to 97,3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,5,6}	Significant more patients achieve PGA clear / almost clear with secukinumab
Clearance (PASI 100) follow up: 12 weeks № of participants: 1377 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 54.68 (19.10 to 156.54)	0.3%	15.8% (5.5 to 45.4)	15.6% more (5,2 more to 45,1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,5,6}	Significant more patients achieve PASI 100 with secukinumab
Withdrawal due to adverse event - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1385 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 0.90 (0.36 to 2.26)	1.3%	1.2% (0.5 to 2.9)	0.1% fewer (0,8 fewer to 1,6 more)	⊕⊕○○ LOW ^{4,7,8}	There is no significant difference between secukinumab and placebo.
Adverse events - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1384 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 1.15 (1.04 to 1.27)	49.0%	56.3% (51.0 to 62.2)	7.3% more (2 more to 13,2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{4,7}	There were significant more adverse events in the secukinumab group compared to placebo

Secukinumab 300 mg compared to placebo for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: secukinumab 300 mg

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With secukinumab 300 mg	Difference		
Serious adverse events - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1383 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 1.17 (0.55 to 2.51)	1.7%	2.0% (1.0 to 4.3)	0.3% more (0,8 fewer to 2,6 more)	⊕⊕○○ LOW ^{4,7,8}	There is no significant difference in serious adverse events between secukinumab and placebo
DLQI 0 or 1 follow up: 12 weeks № of participants: 1144 (2 RCTs) ¹	RR 7.00 (5.28 to 9.29)	8.2%	57.5% (43.4 to 76.3)	49.3% more (35,2 more to 68,1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{5,6}	Significant more patients achieve DLQI 0 or 1 with secukinumab

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Langley 2014 (includes two studies: FIXTURE and ERASURE)
2. Blauvelt 2015
3. Paul 2014
4. Not downgraded despite unclear risk of selection bias and performers bias in one study (Paul 2014) because of small numbers of patients compared to the other studies
5. Outcomes in all studies were assessed at week 12. Not downgraded since we do not expect a clinical difference, and if so it would be underestimation of effect.
6. Not downgraded for imprecision despite wide CI: adequate number of patients included, extremely good effect.
7. Downgraded one level for indirectness: outcomes were assessed at week 12, subjects received one less dosage of studymedication compared to week 16.
8. Downgraded one level for imprecision: CI crosses threshold of recommendation

Secukinumab 150 mg compared to placebo for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: secukinumab 150 mg

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With secukinumab 150 mg	Difference		
PASI 75 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1380 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 16.22 (11.35 to 23.17)	4.2%	68.2% (47.7 to 97.4)	64.0% more (43,5 more to 93,2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,5,6}	Significant more patients achieve PASI 75 with secukinumab
PASI 90 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1377 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 31.41 (16.31 to 60.46)	1.2%	36.6% (19.0 to 70.4)	35.4% more (17,8 more to 69,2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,5,6}	Significant more patients achieve PASI 90 with secukinumab
IGA clear / almost clear - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1380 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 22.24 (13.63 to 36.29)	2.2%	48.3% (29.6 to 78.9)	46.2% more (27,5 more to 76,7 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,5,6}	Significant more patients achieve PGA clear / almost clear with secukinumab
Clearance (IGA 0 / PASI 100 / clear) follow up: 12 weeks № of participants: 1380 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 27.07 (9.35 to 78.41)	0.3%	7.8% (2.7 to 22.7)	7.6% more (2,4 more to 22,4 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,5,6}	Significant more patients achieve PASI 100 with secukinumab
Patient withdrawal due to adverse event - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1387 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 0.90 (0.36 to 2.26)	1.3%	1.2% (0.5 to 2.9)	0.1% fewer (0,8 fewer to 1,6 more)	⊕⊕○○ LOW ^{4,7,8}	There is no significant difference between secukinumab and placebo
Patients with at least one adverse event - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1386 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 1.22 (1.10 to 1.34)	49.0%	59.8% (53.9 to 65.6)	10.8% more (4,9 more to 16,7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{4,6,7}	There are significant more adverse events in the secukinumab group compared to placebo

Secukinumab 150 mg compared to placebo for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: secukinumab 150 mg

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With secukinumab 150 mg	Difference		
Patients with at least one serious adverse event - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1386 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 1.16 (0.55 to 2.46)	1.7%	2.0% (1.0 to 4.3)	0.3% more (0,8 fewer to 2,5 more)	⊕⊕○○ LOW ^{4,7,8}	There is no significant difference in serious adverse events between secukinumab and placebo
DLQI 0 or 1 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1142 (2 RCTs) ¹	RR 7.38 (5.57 to 9.77)	8.2%	60.6% (45.8 to 80.3)	52.4% more (37,6 more to 72,1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,6}	Significant more patients achieve DLQI 0 or 1 with secukinumab

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Langley 2014 (includes two studies: FIXTURE and ERASURE)
2. Blauvelt 2015
3. Paul 2014
4. Not downgraded despite unclear risk of selection bias and performers bias in one study (Paul 2014) because of small numbers of patients compared to the other studies
5. Outcomes in all studies were assessed at week 12. Not downgraded since we don't expect a clinical difference, and if so it would be underestimation of effect
6. Not downgraded for imprecision despite wide CI: adequate number of patients included, extremely good effect.
7. Downgraded one level for indirectness: outcomes were assessed at week 12, subjects received one less dosage of study medication compared to week 16.
8. Downgraded one level for imprecision: CI crosses threshold of recommendation

Secukinumab 300 mg compared to secukinumab 150 mg for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: secukinumab 300 mg

Comparison: secukinumab 150 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With secukinumab 150 mg	With secukinumab 300 mg	Difference		
PASI 75 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1377 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 1.15 (1.08 to 1.22)	69.3%	79.7% (74.8 to 84.5)	10.4% more (5,5 more to 15,2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,5}	Significant more patients achieve PASI 75 with secukinumab 300 mg
PASI 90 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1374 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 2.57 (2.21 to 3.00)	22.0%	56.5% (48.6 to 65.9)	34.5% more (26,6 more to 44 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,5}	Significant more patients achieve PASI 90 with secukinumab 300 mg
IGA clear / almost clear follow up: 12 weeks № of participants: 1377 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 1.26 (1.15 to 1.38)	51.4%	64.8% (59.2 to 71.0)	13.4% more (7,7 more to 19,6 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,5}	Significant more patients achieve PGA clear / almost clear response with secukinumab 300 mg
Clearance (IGA clear / PASI 100) follow up: 12 weeks № of participants: 1377 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 2.04 (1.63 to 2.56)	13.5%	27.5% (22.0 to 34.5)	14.0% more (8,5 more to 21 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{4,5,6}	Significant more patients achieve PASI 100 with secukinumab 300 mg
Withdrawal due to adverse event follow up: 12 weeks № of participants: 1382 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 0.99 (0.37 to 2.64)	1.2%	1.1% (0.4 to 3.1)	0.0% fewer (0,7 fewer to 1,9 more)	⊕⊕○○ LOW ^{4,6,7}	There is no significant difference between secukinumab 300 mg and 150 mg
Adverse events - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1382 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 1.03 (0.94 to 1.13)	54.6%	56.3% (51.3 to 61.7)	1.6% more (3,3 fewer to 7,1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{4,7}	There is no significant difference between secukinumab 300 mg and 150 mg

Secukinumab 300 mg compared to secukinumab 150 mg for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: secukinumab 300 mg

Comparison: secukinumab 150 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With secukinumab 150 mg	With secukinumab 300 mg	Difference		
Serious adverse events - induction follow up: 12 weeks № of participants: 1382 (4 RCTs) ^{1,2,3}	RR 1.00 (0.49 to 2.07)	2.0%	2.0% (1.0 to 4.2)	0.0% fewer (1 fewer to 2,2 more)	⊕⊕○○ LOW ^{4,6,7}	There is no significant difference between secukinumab 300 mg and 150 mg
DLQI 0 or 1 follow up: 12 weeks № of participants: 1142 (2 RCTs) ¹	RR 0.95 (0.86 to 1.05)	60.5%	57.5% (52.1 to 63.6)	3.0% fewer (8,5 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ⁵	There is no significant difference between secukinumab 300 mg and 150 mg

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Langley 2014 (includes two studies: FIXTURE and ERASURE)
2. Blauvelt 2015
3. Paul 2014
4. Not downgraded despite unclear risk of selection bias and performers bias in one study (Paul 2014) because of small numbers of patients compared to the other studies
5. Outcomes in all studies were assessed at week 12. Not downgraded since we do not expect a clinical difference, and if so it would be underestimation of effect.
6. Downgraded one level for imprecision; wide CI due to low number of events
7. Downgraded one level for indirectness: outcomes were assessed at week 12, subject received one less dosage of study medication compared to week 16.

Secukinumab 300 mg compared to etanercept 50 mg twice weekly for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: secukinumab 300 mg

Comparison: etanercept 50 mg twice weekly

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With etanercept 50 mg twice weekly	With secukinumab 300 mg	Difference		
PASI 75 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 646 (1 RCT) ¹	RR 1.75 (1.53 to 2.01)	44.0%	76.9% (67.3 to 88.4)	33.0% more (23,3 more to 44,4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2,3	Significant more patients achieve PASI 75 with secukinumab
PASI 90 - induction follow up: 12 weeks № of participants: 646 (1 RCT) ¹	RR 2.61 (2.06 to 3.31)	20.7%	54.1% (42.7 to 68.7)	33.4% more (22 more to 47,9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2,3	Significant more patients achieve PASI 90 with secukinumab
IGA clear / almost clear follow up: 12 weeks № of participants: 646 (1 RCT) ¹	RR 2.30 (1.88 to 2.80)	27.2%	62.7% (51.2 to 76.3)	35.4% more (24 more to 49 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2,3	Significant more patients achieve PGA clear / almost clear with secukinumab
Clearance (PASI 100, IGA 0) follow up: 12 weeks № of participants: 646 (1 RCT) ¹	RR 5.57 (3.22 to 9.63)	4.3%	24.1% (14.0 to 41.7)	19.8% more (9,6 more to 37,4 more)	⊕⊕○○ LOW 2,3,4	Significant more patients achieve PASI 100 with secukinumab
Withdrawal due to adverse events follow up: 12 weeks № of participants: 649 (1 RCT) ¹	RR 0.66 (0.19 to 2.32)	1.9%	1.2% (0.4 to 4.3)	0.6% fewer (1,5 fewer to 2,5 more)	⊕○○○ VERY LOW 2,3,4	There is no significant difference between secukinumab and etanercept
Adverse events - induction follow up: 12 weeks № of participants: 649 (1 RCT) ¹	RR 0.96 (0.84 to 1.10)	57.6%	55.3% (48.4 to 63.3)	2.3% fewer (9,2 fewer to 5,8 more)	⊕⊕○○ LOW 2,3	There is no significant difference between secukinumab and etanercept

Secukinumab 300 mg compared to etanercept 50 mg twice weekly for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: secukinumab 300 mg

Comparison: etanercept 50 mg twice weekly

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With etanercept 50 mg twice weekly	With secukinumab 300 mg	Difference		
Serious adverse events - induction follow up: 12 weeks № of participants: 649 (1 RCT) ¹	RR 1.32 (0.30 to 5.86)	0.9%	1.2% (0.3 to 5.4)	0.3% more (0,7 fewer to 4,5 more)	⊕○○○ VERY LOW 2,3,4	There is no significant difference between secukinumab and etanercept
DLQI 0 or 1 follow up: 12 weeks № of participants: 646 (1 RCT) ¹	RR 1.65 (1.38 to 1.97)	34.4%	56.7% (47.4 to 67.7)	22.3% more (13,1 more to 33,3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2,3	Significant more patients achieve DLQI 0 or 1 with secukinumab

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Langley 2014 - FIXTURE
2. Downgraded one level for unclear risk of selection bias and performers bias
3. Outcomes in all studies were assessed at week 12. Not downgraded since we don't expect a clinical difference, and if so it would be underestimation of effect.
4. Downgraded one level for imprecision: Wide CI due to low number of events

Secukinumab 300 mg compared to ustekinumab per label (45 or 90 mg) for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: secukinumab 300 mg

Comparison: ustekinumab per label (45 or 90 mg)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With ustekinumab per label (45 or 90 mg)	With secukinumab 300 mg	Difference		
PASI 75 - induction follow up: 16 weeks № of participants: 669 (1 RCT) ¹	RR 1.13 (1.06 to 1.19)	82.7%	93.4% (87.6 to 98.4)	10.7% more (5 more to 15,7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	Significant more patients achieve PASI 75 with secukinumab
PASI 90 - induction follow up: 16 weeks № of participants: 669 (1 RCT) ¹	RR 1.37 (1.23 to 1.53)	57.6%	78.9% (70.9 to 88.1)	21.3% more (13,3 more to 30,5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	Significant more patients achieve PASI 90 with secukinumab
IGA clear / almost clear - induction follow up: 16 weeks № of participants: 669 (1 RCT) ¹	RR 1.23 (1.12 to 1.34)	67.5%	83.0% (75.6 to 90.4)	15.5% more (8,1 more to 22,9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	Significant more patients achieve PGA clear / almost clear with secukinumab
Clearance (PASI 100, IGA 0) - induction follow up: 16 weeks № of participants: 669 (1 RCT) ¹	RR 1.56 (1.27 to 1.92)	28.4%	44.2% (36.0 to 54.4)	15.9% more (7,7 more to 26,1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	Significant more patients achieve PASI 100 with secukinumab
Adverse events - induction follow up: 16 weeks № of participants: 671 (1 RCT) ¹	RR 1.10 (0.98 to 1.24)	58.3%	64.2% (57.2 to 72.3)	5.8% more (1,2 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	There is no significant difference between secukinumab and ustekinumab
Serious adverse events - induction follow up: 16 weeks № of participants: 671 (1 RCT) ¹	RR 1.00 (0.42 to 2.38)	3.0%	3.0% (1.3 to 7.1)	0.0% fewer (1,7 fewer to 4,1 more)	⊕⊕○○ LOW ^{2,3}	There is no significant difference between secukinumab and ustekinumab

Secukinumab 300 mg compared to ustekinumab per label (45 or 90 mg) for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: secukinumab 300 mg

Comparison: ustekinumab per label (45 or 90 mg)

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With ustekinumab per label (45 or 90 mg)	With secukinumab 300 mg	Difference		
DLQI 0 or 1 - induction follow up: 16 weeks № of participants: 676 (1 RCT) ¹	RR 1.25 (1.11 to 1.40)	57.5%	71.9% (63.8 to 80.5)	14.4% more (6,3 more to 23 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ²	Significant more patients achieve DLQI 0 or 1 with secukinumab

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Thaci 2015
2. Downgraded one level for risk of bias due to unclear risk of selection bias, unclear blinding of patients and outcome assessors
3. Downgraded one level for imprecision: Wide CI due to small number of events

Ustekinumab

Ustekinumab (45 mg or 90 mg) compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: ustekinumab

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With ustekinumab	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 2596 (5 RCTs)	RR 14.36 (9.44 to 21.85)	5.0%	72.0% (47.3 to 100.0)	66.9% more (42,3 more to 104,5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Ustekinumab yields a significantly greater PASI 75 response compared to placebo.
PASI 90 - induction № of participants: 2596 (5 RCTs)	RR 23.60 (14.38 to 38.72)	1.6%	38.6% (23.5 to 63.3)	36.9% more (21,9 more to 61,6 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Ustekinumab yields a significantly greater PASI 90 response compared to placebo.
PASI:% reduction - induction - ustekinumab 45 mg at w0+4 № of participants: 1846 (5 RCTs)	-	The mean PASI:% reduction - induction - ustekinumab 45 mg at w0+4 was 0	-	MD 70.96 higher (68.12 higher to 73.8 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Ustekinumab 45 mg yields a significantly greater PASI% reduction compared to placebo.
PASI:% reduction - induction - ustekinumab 90 mg at w0+4 № of participants: 1406 (3 RCTs)	-	The mean PASI:% reduction - induction - ustekinumab 90 mg at w0+4 was 0	-	MD 72.24 higher (65.69 higher to 78.79 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	Ustekinumab 90 mg yields a significantly greater PASI% reduction compared to placebo.
IGA: clear (PASI100) - induction № of participants: 2439 (4 RCTs)	RR 36.81 (12.79 to 105.93)	0.1%	4.1% (1.4 to 11.9)	4.0% more (1,3 more to 11,8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 3	Significantly more patients achieve PGA: clear with Ustekinumab compared to placebo.
IGA: clear / almost clear - induction № of participants: 2598 (5 RCTs)	RR 10.28 (6.63 to 15.95)	6.8%	69.4% (44.8 to 100.0)	62.7% more (38 more to 101 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	Significantly more patients achieved PGA: clear / almost clear with Ustekinumab compared to placebo.

Ustekinumab (45 mg or 90 mg) compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: ustekinumab

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With ustekinumab	Difference		
DLQI: absolute reduction - induction - ustekinumab 45 mg at w0+4 № of participants: 1836 (5 RCTs)	-	The mean DLQI: absolute reduction - induction - ustekinumab 45 mg at w0+4 was 0	-	MD 8.24 higher (7.24 higher to 9.24 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1	Ustekinumab 45 mg yields a significantly greater DLQI- absolute reduction compared to placebo.
DLQI: absolute reduction - induction - ustekinumab 90 mg at w0+4 № of participants: 1395 (3 RCTs)	-	The mean DLQI: absolute reduction - induction - ustekinumab 90 mg at w0+4 was 0	-	MD 8.53 higher (7.24 higher to 9.82 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	Ustekinumab 90 mg yields a significantly greater DLQI- absolute reduction compared to placebo.
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 2596 (5 RCTs)	RR 0.41 (0.20 to 0.84)	2.2%	0.9% (0.4 to 1.8)	1.3% fewer (1,7 fewer to 0,3 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 4	Withdrawal due to AE was significantly lower with ustekinumab compared to placebo. (1% vs. 2%).
Pts. with at least 1 AE - induction № of participants: 2595 (5 RCTs)	RR 1.04 (0.96 to 1.13)	49.2%	51.2% (47.3 to 55.6)	2.0% more (2 fewer to 6,4 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	There is no significant difference between ustekinumab compared to placebo.
Pts. with at least 1 SAE - induction № of participants: 2595 (5 RCTs)	RR 0.76 (0.39 to 1.49)	1.6%	1.2% (0.6 to 2.4)	0.4% fewer (1 fewer to 0,8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 5	There is no significant difference between ustekinumab compared to placebo.
PASI 75 - longterm № of participants: 2542 (5 RCTs)	RR 11.37 (8.93 to 14.48)	6.8%	76.8% (60.3 to 97.8)	70.0% more (53,6 more to 91 more)	⊕⊕○○ LOW 6	
PASI 90 - longterm № of participants: 2542 (5 RCTs)	RR 29.72 (18.40 to 48.01)	1.7%	51.8% (32.1 to 83.7)	50.1% more (30,3 more to 81,9 more)	⊕⊕○○ LOW 6	

Ustekinumab (45 mg or 90 mg) compared to placebo for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: ustekinumab

Comparison: placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With ustekinumab	Difference		
IGA: clear / almost clear - longterm № of participants: 2388 (4 RCTs)	RR 9.90 (7.75 to 12.65)	6.9%	68.1% (53.3 to 87.0)	61.2% more (46,4 more to 80,1 more)	⊕⊕○○ LOW ⁶	
Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 2607 (5 RCTs)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW ⁷	4.9 weeks for 45 mg and 4.8 weeks for 90 mg

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. moderate heterogeneity may be due to differences in study population (ethnicities)
2. substantial heterogeneity may be due to differences in study population (ethnicities)
3. wide CI
4. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
5. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
6. placebo group data imputed for all studies
7. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Ustekinumab 45 mg compared to ustekinumab 90 mg for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: ustekinumab 45 mg
Comparison: ustekinumab 90 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With ustekinumab 90 mg	With ustekinumab 45 mg	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 2141 (5 RCTs)	RR 0.93 (0.88 to 0.98)	71.2%	66.2% (62.7 to 69.8)	5.0% fewer (8,5 fewer to 1,4 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Ustekinumab 90 mg yields a significantly greater PASI 75 response compared to Ustekinumab 45 mg
PASI 90 - induction № of participants: 2141 (5 RCTs)	RR 0.90 (0.82 to 1.00)	43.9%	39.5% (36.0 to 43.9)	4.4% fewer (7,9 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	Ustekinumab 90 mg yields a significantly greater PASI 90 response compared to Ustekinumab 45 mg
PASI:% reduction - induction № of participants: 1441 (3 RCTs)	-	The mean PASI:% reduction - induction was 0	-	MD 3.71 lower (6.29 lower to 1.13 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Ustekinumab 90 mg yields a significantly greater PASI% reduction compared to Ustekinumab 45 mg
IGA: clear - induction № of participants: 2015 (4 RCTs)	RR 0.84 (0.71 to 0.99)	23.7%	19.9% (16.8 to 23.4)	3.8% fewer (6,9 fewer to 0,2 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
IGA: clear/ almost clear - induction № of participants: 2077 (5 RCTs)	RR 0.93 (0.87 to 0.99)	72.5%	67.4% (63.1 to 71.8)	5.1% fewer (9,4 fewer to 0,7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
DLQI: absolute reduction - induction № of participants: 1429 (3 RCTs)	-	The mean DLQI: absolute reduction - induction was 0	-	MD 0.58 lower (1.28 lower to 0.12 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Mean change in DLQI from baseline follow up: 16 weeks № of participants: 128 (1 RCT)	-	The mean mean change in DLQI from baseline was 0	-	MD 2.4 lower (0.11 higher to 4.69 higher)	⊕⊕○○ LOW ³	

Ustekinumab 45 mg compared to ustekinumab 90 mg for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: ustekinumab 45 mg
Comparison: ustekinumab 90 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With ustekinumab 90 mg	With ustekinumab 45 mg	Difference		
Withdrawal due to AE - induction № of participants: 2077 (5 RCTs)	RR 0.82 (0.38 to 1.78)	1.3%	1.1% (0.5 to 2.3)	0.2% fewer (0,8 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	
Pts. with at least 1 AE - induction № of participants: 2139 (5 RCTs)	RR 1.02 (0.95 to 1.09)	58.2%	59.3% (55.3 to 63.4)	1.2% more (2,9 fewer to 5,2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Pts. with at least 1 SAE - induction № of participants: 2012 (4 RCTs)	RR 1.05 (0.45 to 2.43)	1.5%	1.6% (0.7 to 3.6)	0.1% more (0,8 fewer to 2,1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 2	
PASI 75 - longterm № of participants: 1413 (3 RCTs)	RR 0.90 (0.84 to 0.96)	77.9%	70.1% (65.5 to 74.8)	7.8% fewer (12,5 fewer to 3,1 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
PASI 90 - longterm № of participants: 1413 (3 RCTs)	RR 0.84 (0.76 to 0.93)	55.0%	46.2% (41.8 to 51.1)	8.8% fewer (13,2 fewer to 3,8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
PASI:% reduction - longterm № of participants: 1290 (2 RCTs)	-	The mean PASI:% reduction - longterm was 0	-	MD 4.96 lower (7.35 lower to 2.57 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
IGA: clear - longterm № of participants: 1290 (2 RCTs)	RR 0.69 (0.58 to 0.82)	34.7%	23.9% (20.1 to 28.4)	10.8% fewer (14,6 fewer to 6,2 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE 4	

Ustekinumab 45 mg compared to ustekinumab 90 mg for psoriasis

Patient or population: psoriasis

Intervention: ustekinumab 45 mg

Comparison: ustekinumab 90 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With ustekinumab 90 mg	With ustekinumab 45 mg	Difference		
IGA: clear / almost clear - longterm № of participants: 1290 (2 RCTs)	RR 0.88 (0.81 to 0.95)	68.6%	60.4% (55.6 to 65.2)	8.2% fewer (13 fewer to 3,4 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
DLQI: absolute reduction - longterm № of participants: 1399 (3 RCTs)	-	The mean DLQI: absolute reduction - longterm was 0	-	MD 1.01 lower (1.75 lower to 0.27 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Withdrawal due to AE - longterm № of participants: 1331 (2 RCTs)	RR 0.67 (0.19 to 2.41)	3.1%	2.1% (0.6 to 7.6)	1.0% fewer (2,6 fewer to 4,4 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Pts. with at least 1 AE - longterm № of participants: 556 (1 RCT)	RR 0.98 (0.92 to 1.04)	89.0%	87.3% (81.9 to 92.6)	1.8% fewer (7,1 fewer to 3,6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁵	
Pts. with at least 1 SAE - longterm № of participants: 556 (1 RCT)	RR 1.13 (0.62 to 2.04)	7.2%	8.1% (4.5 to 14.7)	0.9% more (2,7 fewer to 7,5 more)	⊕⊕○○ LOW ^{2,5}	
Median time to relapse № of participants: (1 RCT) ⁶	-	The mean median time to relapse was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW ^{7,8}	n = unclear ustekinumab 45 mg: 14.4w ustekinumab 90 mg: 18.1w

Ustekinumab 45 mg compared to ustekinumab 90 mg for psoriasis

Patient or population: psoriasis
Intervention: ustekinumab 45 mg
Comparison: ustekinumab 90 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With ustekinumab 90 mg	With ustekinumab 45 mg	Difference		
Time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 № of participants: 2013 (4 RCTs)	-	The mean time till onset of action: time until a 25% of patient achieve PASI 75 was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW 5,9	Ustekinumab 45 mg and 90 mg both: 5 weeks until a 25% of patient achieve PASI 75

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. moderate heterogeneity
2. CI crosses line of no effect and MID thresholds: uncertain whether there is any difference
3. risk of bias due to unclear blinding of patients and assessors
4. CI crosses MID threshold: stat. sign. difference of uncertain clinical importance
5. unclear randomization method
6. median time of disease recurrence (loss of PGA clear / minimal / mild) after treatment discontinuation in pts. achieving PGA clear / minimal / mild
7. unclear randomization methods, unblinded patients, unblinded safety assessor
8. no SD or range provided
9. data calculated in secondary analysis, no measures of variance available, degree of imprecision is not estimable

Ustekinumab 45 mg compared to ustekinumab 90 mg in psoriasis patients with bodyweight < = 100kg

Patient or population: psoriasis patients with bodyweight < = 100kg

Intervention: ustekinumab 45 mg

Comparison: ustekinumab 90 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With ustekinumab 90 mg	With ustekinumab 45 mg	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 1322 (3 RCTs)	RR 1.00 (0.90 to 1.11)	73.8%	73.8% (66.4 to 81.9)	0.0% fewer (7,4 fewer to 8,1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
PASI 75 - longterm № of participants: 884 (2 RCTs)	RR 0.95 (0.89 to 1.02)	80.8%	76.8% (71.9 to 82.4)	4.0% fewer (8,9 fewer to 1,6 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. moderate heterogeneity ($I^2 = 55\%$)

Ustekinumab 45 mg compared to ustekinumab 90 mg in psoriasis patients with bodyweight > 100 kg

Patient or population: psoriasis patients with bodyweight > 100 kg

Intervention: ustekinumab 45 mg

Comparison: ustekinumab 90 mg

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With ustekinumab 90 mg	With ustekinumab 45 mg	Difference		
PASI 75 - induction № of participants: 573 (3 RCTs)	RR 0.76 (0.66 to 0.88)	68.4%	51.9% (45.1 to 60.2)	16.4% fewer (23,2 fewer to 8,2 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
PASI 75 - longterm № of participants: 405 (2 RCTs)	RR 0.74 (0.63 to 0.86)	74.2%	54.9% (46.7 to 63.8)	19.3% fewer (27,4 fewer to 10,4 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. CI crosses MID threshold (stat. sign. difference of uncertain clinical importance)

Combinatietherapie

MTX + UVB compared to placebo + UVB for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: MTX + UVB

Comparison: placebo + UVB

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With MTX + UVB	Difference		
PASI 75 follow up: 24 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	RR 1.36 (1.00 to 1.84)	70.0%	95.2% (70.0 to 100.0)	25.2% more (0 fewer to 58,8 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,2	MTX + UVB yields a significantly greater PASI 75 respons compared to UVB monotherapy.
Mean time to clearance follow up: 24 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	-	The mean mean time to clearance was 0	-	MD 6 higher (9.31 lower to 2.69 higher)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,3	MTX + UVB yields a significantly greater PASI-90 respons compared to UVB monotherapy.
Mean time to relapse follow up: 24 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	-	The mean mean time to relapse was 0	-	MD 0.2 higher (0 to 0)	- ¹	
Proportion of patients with adverse events follow up: 24 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	RR 0.58 (0.29 to 1.17)	60.0%	34.8% (17.4 to 70.2)	25.2% fewer (42,6 fewer to 10,2 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,4	AE occurred more often in the group with UVB-monotherapy compared to UVB+MTX. No SAE were observed.
Withdrawal due to lack of efficacy follow up: 24 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	RR 0.50 (0.05 to 5.08)	10.0%	5.0% (0.5 to 50.8)	5.0% fewer (9,5 fewer to 40,8 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,3	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

MTX + UVB compared to placebo + UVB for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: MTX + UVB

Comparison: placebo + UVB

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With MTX + UVB	Difference		

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear allocation concealment and lack of blinding of outcome assessors, statistically significant difference in baseline characteristics. (Duration of illness 6.80 years in MTX / UVB group compared to 12.35 years in UVB monotherapy group)
2. Very small number of patients in each treatment arm
3. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect
4. Confidence interval ranges from clinically important effect to no effect

MTX + UVB compared to Placebo + UVB for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: MTX + UVB

Comparison: Placebo + UVB

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With MTX + UVB	Difference		
PASI 90 follow up: 24 weeks № of participants: 24 (1 RCT)	RR 2.36 (1.16 to 4.82)	38.5%	90.8% (44.6 to 100.0)	52.3% more (6,2 more to 146,9 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,3}	
Mean change in PASI follow up: 24 weeks № of participants: 24 (1 RCT)	-	The mean mean change in PASI was 0	-	MD 7.7 higher (1.05 higher to 14.35 higher)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,3}	

MTX + UVB compared to Placebo + UVB for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: MTX + UVB

Comparison: Placebo + UVB

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With MTX + UVB	Difference		
Mean change in DLQI score follow up: 24 weeks № of participants: 24 (1 RCT)	-	The mean mean change in DLQI score was 0	-	MD 0.67 higher (2.72 lower to 4.06 higher)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,3,4}	
Withdrawal due to adverse events follow up: 24 weeks № of participants: 24 (1 RCT)	RR 0.39 (0.02 to 8.69)	7.7%	3.0% (0.2 to 66.8)	4.7% fewer (7,5 fewer to 59,2 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,4}	
Proportion of patients with adverse events follow up: 24 weeks № of participants: 24 (1 RCT)	RR 0.83 (0.48 to 1.42)	76.9%	63.8% (36.9 to 100.0)	13.1% fewer (40 fewer to 32,3 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,4}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear allocation concealment and partial blinding (investigator).
2. All patients were of skin phototypes 3 and 4.
3. Very small number of included patients
4. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect.

PUVA + MTX compared to PUVA monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: PUVA + MTX

Comparison: PUVA monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		PUVA monotherapy	With PUVA + MTX	Difference		
Mean change in PASI follow up: 32 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	-	The mean mean change in PASI was 0	-	MD 0.1 higher (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,3	A significant higher reduction in PASI was seen in PUVA+ MTX compared to PUVA monotherapy.
Mean time to clearance follow up: 32 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	-	The mean mean time to clearance was 0	-	MD 3 higher (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,3	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear allocation concealment and unclear random sequence generation, lack of information on blinding. Unclear study methodology. Dropouts and baseline characteristics not reported.
2. Only male patients with skin types 4 or 5 were included.
3. No range given
4. CI could not be analysed due to lack of standard deviations reported for this outcome.

PUVA + MTX compared to MTX monotherapy in chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: PUVA + MTX

Comparison: MTX monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		MTX monotherapy	With PUVA + MTX	Difference		
Mean change in PASI follow up: 32 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	-	The mean mean change in PASI was 0	-	mean 0.35 higher (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,3	A higher reduction in PASI was seen in PUVA+ MTX compared to MTX monotherapy
Mean time to clearance follow up: 32 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	-	The mean mean time to clearance was 0	-	MD 5.5 higher (0 to 0)	- 1,2	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear allocation concealment and unclear random sequence generation, lack of information on blinding. Unclear study methodology, dropouts and baseline characteristics not reported.
2. Only male patients with skin types 4 or 5 were included.
3. No range given
4. CI could not be analysed due to lack of standard deviations reported for this outcome.

Etanercept + UVB compared to Etanercept monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etanercept + UVB

Comparison: Etanercept monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Etanercept monotherapy	With Etanercept + UVB	Difference		
PASI 75 follow up: 12 weeks № of participants: 75 (1 RCT)	RR 1.15 (0.72 to 1.84)	44.7%	51.4% (32.2 to 82.3)	6.7% more (12,5 fewer to 37,6 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,3}	Etanercept + UVB yields a significantly greater PASI-75 response compared to Etanercept monotherapy for chronic plaque type psoriasis
PASI 90 follow up: 12 weeks № of participants: 75 (1 RCT)	RR 1.03 (0.36 to 2.90)	15.8%	16.3% (5.7 to 45.8)	0.5% more (10,1 fewer to 30 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,3}	Etanercept + UVB yields a significantly greater PASI-90 response compared to Etanercept monotherapy for chronic plaque type psoriasis
PGA clear or almost clear follow up: 12 weeks № of participants: 75 (1 RCT)	RR 0.95 (0.50 to 1.80)	34.2%	32.5% (17.1 to 61.6)	1.7% fewer (17,1 fewer to 27,4 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,3}	
Mean change in DLQI score follow up: 12 weeks № of participants: 75 (1 RCT)	-	The mean mean change in DLQI score was 0	-	MD 0.83 higher (1.38 lower to 3.04 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{1,2,4}	
Withdrawal due to lack of efficacy follow up: 12 weeks № of participants: 75 (1 RCT)	RR 3.08 (0.13 to 73.25)	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,3}	
Proportion of patients with SAE's follow up: 12 weeks № of participants: 75 (1 RCT)	RR 0.15 (0.01 to 2.74)	7.9%	1.2% (0.1 to 21.6)	6.7% fewer (7,8 fewer to 13,7 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,3}	

Etanercept + UVB compared to Etanercept monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etanercept + UVB

Comparison: Etanercept monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Etanercept monotherapy	With Etanercept + UVB	Difference		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Incomplete blinding (investigator). Patients did not receive the randomised dose for the full study period.
2. Unclear how many patients had concomitant PsA and unclear how many patients with or without prior exposure to biological therapy
3. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect
4. Confidence interval ranges from clinically important effect to no effect

Etanercept + UVB compared to Etanercept monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etanercept + UVB

Comparison: Etanercept monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Etanercept monotherapy	With Etanercept + UVB	Difference		
PASI 75 follow up: 12 weeks № of participants: 25 (1 RCT)	RR 1.08 (0.51 to 2.30)	50.0%	54.0% (25.5 to 100.0)	4.0% more (24,5 fewer to 65 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,2	There is no significant difference between etanercept+ UVB compared to etanercept monotherapy.

Etanercept + UVB compared to Etanercept monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etanercept + UVB

Comparison: Etanercept monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Etanercept monotherapy	With Etanercept + UVB	Difference		
PASI 90 follow up: 12 weeks № of participants: 25 (1 RCT)	RR 2.08 (0.86 to 5.00)	33.3%	69.3% (28.7 to 100.0)	36.0% more (4,7 fewer to 133,3 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,3	There is no significant difference between etanercept+ UVB compared to etanercept monotherapy.
PGA clear or almost clear follow up: 12 weeks № of participants: 25 (1 RCT)	RR 0.69 (0.34 to 1.41)	66.7%	46.0% (22.7 to 94.0)	20.7% fewer (44 fewer to 27,3 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,2	There is no significant difference between etanercept+ UVB compared to etanercept monotherapy.
Mean change in PASI follow up: 12 weeks № of participants: 25 (1 RCT)	-	The mean mean change in PASI was 0	-	MD 1.25 higher (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW 1,4	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect





1. Unclear random sequence generation, unblinded and per-protocol analysis.
2. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect
3. Confidence interval ranges from clinically important effect to no effect
4. No range given
5. CI could not be analysed due to lack of standard deviations reported for this outcome.

Ustekinumab + UVB compared to Ustekinumab monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Ustekinumab + UVB

Comparison: Ustekinumab monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Ustekinumab monotherapy	With Ustekinumab + UVB	Difference		
PASI 75 follow up: 6 weeks № of participants: 18 (1 RCT)	RR 7.00 (1.07 to 45.90)	Moderate			 LOW ¹	Ustekinumab + UVB yields a significantly greater PASI 75 response compared to ustekinumab monotherapy.
		0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)		
Mean change in PASI follow up: 6 weeks № of participants: 20 (1 RCT)	-	The mean mean change in PASI was 0	-	MD 4.1 higher (2.69 higher to 5.51 higher)	 LOW ¹	
Proportion of patients with adverse events follow up: 6 weeks № of participants: 20 (1 RCT)	RR 5.00 (0.27 to 92.62)	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW ^{1,2}	There is no significant difference between etanercept+ UVB compared to etanercept monotherapy.si
Withdrawal due to adverse events follow up: 6 weeks № of participants: 20 (1 RCT)	RR 3.00 (0.14 to 65.90)	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	 VERY LOW ^{1,2}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear allocation concealment, unblinded, per-protocol analysis with a non-randomised comparison within RCT.
2. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect

Etanercept + MTX compared to Etanercept + placebo for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etanercept + MTX

Comparison: Etanercept + placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Etanercept + placebo	With Etanercept + MTX	Difference		
PASI 75 follow up: 12 weeks № of participants: 478 (1 RCT)	RR 1.28 (1.14 to 1.45)	60.3%	77.1% (68.7 to 87.4)	16.9% more (8,4 more to 27,1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ¹	
PASI 90 follow up: 12 weeks № of participants: 478 (1 RCT)	RR 1.53 (1.23 to 1.90)	33.9%	51.9% (41.7 to 64.4)	18.0% more (7,8 more to 30,5 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ¹	
PGA clear or almost clear follow up: 12 weeks № of participants: 478 (1 RCT)	RR 1.32 (1.15 to 1.52)	54.4%	71.8% (62.6 to 82.7)	17.4% more (8,2 more to 28,3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ¹	
Withdrawal due to lack of efficacy follow up: 12 weeks № of participants: 478 (1 RCT)	RR 0.14 (0.01 to 2.75)	1.3%	0.2% (0.0 to 3.5)	1.1% fewer (1,2 fewer to 2,2 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Withdrawal due to adverse events follow up: 12 weeks № of participants: 478 (1 RCT)	RR 2.00 (0.69 to 5.76)	2.1%	4.2% (1.4 to 12.1)	2.1% more (0,6 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	

Etanercept + MTX compared to Etanercept + placebo for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etanercept + MTX

Comparison: Etanercept + placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Etanercept + placebo	With Etanercept + MTX	Difference		
Proportion of patients with adverse events follow up: 12 weeks № of participants: 478 (1 RCT)	RR 1.25 (1.10 to 1.42)	59.8%	74.8% (65.8 to 85.0)	15.0% more (6 more to 25,1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ¹	There is no significant difference between Etanercept + MTX compared to Etanercept + placebo for chronic plaque type psoriasis
Proportion of patients with SAE's follow up: 12 weeks № of participants: 478 (1 RCT)	RR 0.67 (0.11 to 3.95)	1.3%	0.8% (0.1 to 5.0)	0.4% fewer (1,1 fewer to 3,7 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	SAE occurred less frequent with etanercept+ MTX in comparison with etanercept monotherapy.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear sequence generation and unclear allocation concealment. Protocol violations included in ITT analysis, but unlikely to produce an artificially high effect size in favour of one of the groups (3 patients received > 15 mg methotrexate in the combination group).
2. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect

Etanercept + MTX compared to Etanercept + MTX tapering for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etanercept + MTX

Comparison: Etanercept + MTX tapering

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Etanercept + MTX tapering	With Etanercept + MTX	Difference		
PASI 75 follow up: 12 weeks № of participants: 59 (1 RCT)	RR 2.03 (1.05 to 3.92)	28.6%	58.0% (30.0 to 100.0)	29.4% more (1,4 more to 83,4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1,2	
PASI 75 follow up: 24 weeks № of participants: 59 (1 RCT)	RR 1.99 (1.15 to 3.43)	35.7%	71.1% (41.1 to 100.0)	35.4% more (5,4 more to 86,8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1,2	
PASI 90 follow up: 12 weeks № of participants: 59 (1 RCT)	RR 2.71 (0.59 to 12.35)	7.1%	19.4% (4.2 to 88.2)	12.2% more (2,9 fewer to 81,1 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,3	
PASI 90 follow up: 24 weeks № of participants: 59 (1 RCT)	RR 2.17 (0.87 to 5.38)	17.9%	38.8% (15.5 to 96.1)	20.9% more (2,3 fewer to 78,2 more)	⊕⊕○○ LOW 1,2,4	
PGA clear or almost clear follow up: 12 weeks № of participants: 59 (1 RCT)	RR 1.81 (1.08 to 3.02)	39.3%	71.1% (42.4 to 100.0)	31.8% more (3,1 more to 79,4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1,2	
PGA clear or almost clear follow up: 24 weeks № of participants: 59 (1 RCT)	RR 1.90 (1.09 to 3.30)	35.7%	67.9% (38.9 to 100.0)	32.1% more (3,2 more to 82,1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE 1,2	
Mean change in PASI follow up: 24 weeks № of participants: 59 (1 RCT)	-	The mean mean change in PASI was 0	-	MD 5.1 higher (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW 1,2,5	

Etanercept + MTX compared to Etanercept + MTX tapering for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etanercept + MTX

Comparison: Etanercept + MTX tapering

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Etanercept + MTX tapering	With Etanercept + MTX	Difference		
Mean change in DLQI score follow up: 24 weeks № of participants: 59 (1 RCT)	-	The mean mean change in DLQI score was 0	-	mean 1.3 higher (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,5}	
Withdrawal due to adverse events follow up: 24 weeks № of participants: 59 (1 RCT)	RR 0.13 (0.01 to 2.40)	10.7%	1.4% (0.1 to 25.7)	9.3% fewer (10,6 fewer to 15 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2,3}	
Withdrawal due to lack of efficacy follow up: 24 weeks № of participants: 59 (1 RCT)	RR 0.45 (0.04 to 4.71)	7.1%	3.2% (0.3 to 33.6)	3.9% fewer (6,9 fewer to 26,5 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2,3}	
Proportion of patients with adverse events follow up: 24 weeks № of participants: 59 (1 RCT)	RR 0.82 (0.57 to 1.16)	75.0%	61.5% (42.8 to 87.0)	13.5% fewer (32,3 fewer to 12 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2,4}	
Proportion of patients with SAE's follow up: 24 weeks № of participants: 59 (1 RCT)	RR 0.23 (0.03 to 1.90)	14.3%	3.3% (0.4 to 27.1)	11.0% fewer (13,9 fewer to 12,9 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2,3}	

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

Etanercept + MTX compared to Etanercept + MTX tapering for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etanercept + MTX

Comparison: Etanercept + MTX tapering

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Etanercept + MTX tapering	With Etanercept + MTX	Difference		

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear allocation concealment, unblinded.
2. Unclear how many patients had concomitant PsA
3. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect
4. Confidence interval ranges from clinically important effect to no effect
5. No range given
6. CI could not be analysed due to lack of standard deviations reported for this outcome.

Etanercept + Acitretin compared to Etanercept monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etanercept + Acitretin

Comparison: Etanercept monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Etanercept monotherapy	With Etanercept + Acitretin	Difference		
PASI 75 follow up: 12 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	RR 1.22 (0.35 to 4.22)	18.2%	22.2% (6.4 to 76.7)	4.0% more (11,8 fewer to 58,5 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,2	Etanercept + acitretin has an equal effectiveness as etanercept monotherapy.
PASI 75 follow up: 24 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	RR 0.98 (0.49 to 1.95)	45.5%	44.5% (22.3 to 88.6)	0.9% fewer (23,2 fewer to 43,2 more)	⊕⊕○○ LOW 1,3	

Etanercept + Acitretin compared to Etanercept monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etanercept + Acitretin

Comparison: Etanercept monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Etanercept monotherapy	With Etanercept + Acitretin	Difference		
Proportion of patients with adverse events follow up: 24 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	RR 3.63 (0.16 to 84.11)	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	Equally low occurrence of AE in both groups. No SAE.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear allocation concealment and partial blinding (investigator).
2. No explanation was provided
3. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect

Etanercept + Acitretin compared to Acitretin monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etanercept + Acitretin

Comparison: Acitretin monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Acitretin monotherapy	With Etanercept + Acitretin	Difference		
PASI 75 follow up: 12 weeks № of participants: 38 (1 RCT)	RR 2.22 (0.46 to 10.72)	10.0%	22.2% (4.6 to 100.0)	12.2% more (5,4 fewer to 97,2 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,2	
PASI 75 follow up: 24 weeks № of participants: 38 (1 RCT)	RR 1.48 (0.64 to 3.45)	30.0%	44.4% (19.2 to 100.0)	14.4% more (10,8 fewer to 73,5 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,2	
Withdrawal due to lack of efficacy follow up: 24 weeks № of participants: 38 (1 RCT)	RR 0.12 (0.01 to 2.13)	20.0%	2.4% (0.2 to 42.6)	17.6% fewer (19,8 fewer to 22,6 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,2	
Proportion of patients with adverse events follow up: 24 weeks № of participants: 38 (1 RCT)	RR 0.56 (0.05 to 5.62)	10.0%	5.6% (0.5 to 56.2)	4.4% fewer (9,5 fewer to 46,2 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,2	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear allocation concealment and partial blinding
2. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as the line of no effect.

Acitretin + Pioglitazonehydrochloride compared to Acitretin + Placebo for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Acitretin + Pioglitazonehydrochloride

Comparison: Acitretin + Placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Acitretin + Placebo	With Acitretin + Pioglitazonehydrochloride	Difference		
PASI 75 follow up: 12 weeks № of participants: 41 (1 RCT)	RR 1.85 (0.73 to 4.71)	22.7%	42.0% (16.6 to 100.0)	19.3% more (6,1 fewer to 84,3 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
PGA clear or almost clear follow up: 12 weeks № of participants: 41 (1 RCT)	RR 4.05 (0.95 to 17.22)	9.1%	36.8% (8.6 to 100.0)	27.7% more (0,5 fewer to 147,5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{1,3}	
Mean change in PASI follow up: 12 weeks № of participants: 28 (1 RCT)	-	The mean mean change in PASI was 0	-	MD 1.8 higher (1.33 lower to 4.93 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{1,3}	
Withdrawal due to lack of efficacy follow up: 12 weeks № of participants: 41 (1 RCT)	RR 1.16 (0.08 to 17.28)	4.5%	5.3% (0.4 to 78.5)	0.7% more (4,2 fewer to 74 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Withdrawal due to adverse events follow up: 12 weeks № of participants: 41 (1 RCT)	RR 0.38 (0.02 to 8.89)	4.5%	1.7% (0.1 to 40.4)	2.8% fewer (4,5 fewer to 35,9 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Proportion of patients with adverse events follow up: 12 weeks № of participants: 41 (1 RCT)	RR 1.16 (0.80 to 1.67)	68.2%	79.1% (54.5 to 100.0)	10.9% more (13,6 fewer to 45,7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{1,3}	

Acitretin + Pioglitazonehydrochloride compared to Acitretin + Placebo for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Acitretin + Pioglitazonehydrochloride

Comparison: Acitretin + Placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Acitretin + Placebo	With Acitretin + Pioglitazonehydrochloride	Difference		
Proportion of patients with SAE's follow up: 12 weeks № of participants: 41 (1 RCT)	RR 0.38 (0.02 to 8.89)	4.5%	1.7% (0.1 to 40.4)	2.8% fewer (4,5 fewer to 35,9 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear allocation concealment.
2. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect
3. Confidence interval ranges from clinically important effect to no effect

Sirolimus 3.0 mg + Cyclosporin 1.25 mg compared to Cyclosporin 5 mg monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Sirolimus 3.0 mg + Cyclosporin 1.25 mg

Comparison: Cyclosporin 5 mg monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Cyclosporin 1.25 mg compared to Cyclosporin 5 mg monotherapy	With Sirolimus 3.0 mg + Cyclosporin 1.25 mg	Difference		
PASI 75 follow up: 8 weeks № of participants: 33 (1 RCT)	RR 0.92 (0.55 to 1.53)	66.7%	61.3% (36.7 to 100.0)	5.3% fewer (30 fewer to 35,3 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Mean change in PASI follow up: 8 weeks № of participants: 33 (1 RCT)	-	The mean mean change in PASI was 0	-	MD 0.9 higher (0 to 0)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{1,3}	
Withdrawal due to adverse events follow up: 8 weeks № of participants: 33 (1 RCT)	RR 3.33 (0.83 to 13.38)	13.3%	44.4% (11.1 to 100.0)	31.1% more (2,3 fewer to 165,1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{1,4}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear allocation concealment and unclear baseline comparability.
2. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect
3. No range given
4. Confidence interval ranges from clinically important effect to no effect
5. CI could not be analysed due to lack of standard deviations reported for this outcome.

Sulfasalazine + Pentoxifylline compared to MTX monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Sulfasalazine + Pentoxifylline

Comparison: MTX monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With MTX monotherapy	With Sulfasalazine + Pentoxifylline	Difference		
Mean change in PASI follow up: 8 weeks № of participants: 16 (1 RCT)	-	The mean mean change in PASI was 0	-	MD 9.04 lower (19.72 lower to 1.27 higher)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,3	
Withdrawal due to lack of efficacy follow up: 8 weeks № of participants: 16 (1 RCT)	RR 7.20 (0.45 to 114.90)	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,4	
Proportion of patients with adverse events follow up: 8 weeks № of participants: 16 (1 RCT)	RR 2.40 (0.11 to 51.32)	0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,4	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear allocation concealment and blinding, unclear baseline comparability and a surrogate outcome measure (very good response: 70% to < 90%).
2. 14 males (87.5%) and 2 females (12.5%).
3. Confidence interval ranges from clinically significant effect to no effect
4. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect

MTX + oral bêtamethasone compared to MTX monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: MTX + oral bêtamethasone

Comparison: MTX monotherapy

Outcome N° of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With MTX monotherapy	With MTX + oral bêtamethasone	Difference		
PASI 95 follow up: 24 weeks N° of participants: 24 (1 RCT)	RR 1.67 (0.51 to 5.46)	25.0%	41.8% (12.8 to 100.0)	16.8% more (12,3 fewer to 111,5 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,3	
Mean time to clearance follow up: 24 weeks N° of participants: 24 (1 RCT)	-	The mean mean time to clearance was 0	-	MD 9.27 higher (0 to 0)	- 1,2	
Mean time to relapse follow up: 24 weeks N° of participants: 24 (1 RCT)	-	The mean mean time to relapse was 0	-	MD 53.24 higher (0 to 0)	- 1,2	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Inadequate sequence generation, unclear allocation concealment, unblinded, number of dropouts not reported and unclear if ITT analysis was performed. Furthermore unclear baseline comparability, not matched for age, sex and duration of disease and non-randomised comparison within RCT.
2. 36 patients with plaque type psoriasis, 4 patients with erythrodermic psoriasis,
3. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect

Acitretin + Calcitriol compared to Acitretin monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Acitretin + Calcitriol

Comparison: Acitretin monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Acitretin monotherapy	With Acitretin + Calcitriol	Difference		
Mean change in PASI follow up: 12 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	-	The mean mean change in PASI was 0	-	MD 4.6 higher (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,3	
Proportion of patients with adverse events follow up: 12 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	RR 1.40 (0.83 to 2.36)	50.0%	70.0% (41.5 to 100.0)	20.0% more (8,5 fewer to 68 more)	⊕○○○ VERY LOW 1,2,4	

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear sequence generation and allocation concealment, unblinded, Lack of information on homogeneity of baseline characteristics and distribution of patients to treatment groups. Unclear if ITT analysis was performed.
2. Indirect comparison: combination group received acitretin 0.25ug / day for 90 days, monotherapy group received 25 mg acitretin every other day for the last 45 days.
3. No range given
4. Confidence interval ranges from clinically important effect to no effect
5. CI could not be analysed due to lack of standard deviations reported for this outcome.

UVB + Calcitriol compared to UVB + Placebo in chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: UVB + Calcitriol

Comparison: UVB + Placebo

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		Placebo	With UVB + Calcitriol	Difference		
Mean change in psoriasis severity score reduction (on a scale of 0-16) follow up: 5 weeks № of participants: 15 (1 RCT)	-	The mean mean change in psoriasis severity score reduction (on a scale of 0-16) was 0	-	MD 0 (0 to 0)	⊕○○○ VERY LOW 1,2	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Inadequate blinding (only patients were blinded), unclear randomization and allocation concealment, per protocol analysis.
2. No range given
3. CI could not be analysed due to lack of standard deviations reported for this outcome.

Etretinate + Eicosapentaenoic acid compared to Etretinate monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: Etretinate + Eicosapentaenoic acid

Comparison: Etretinate monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With Etretinate monotherapy	With Etretinate + Eicosapentaenoic acid	Difference		
>75% change in psoriasis severity score reduction (on a scale of 0-12) follow up: 12 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	RR 3.00 (0.95 to 9.48)	Moderate			⊕○○○ VERY LOW 1,2	
		0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)		
Mean time to clearance (>50% reduction in psoriasis severity score on a scale of 0-12) follow up: 12 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	-	The mean mean time to clearance (>50% reduction in psoriasis severity score on a scale of 0-12) was 0	-	MD 2.5 higher (0 to 0)	- ¹	
Proportion of patients with adverse events follow up: 12 weeks № of participants: 40 (1 RCT)	RR 0.88 (0.39 to 1.95)	Moderate			⊕○○○ VERY LOW 1,3	
		0.0%	0.0% (0.0 to 0.0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Unclear statistically significant similarity of baseline characteristics, lack of information on blinding and unclear random sequence generation.
2. Confidence interval ranges from clinically important effect to no effect

3. Confidence interval crosses the boundary for clinical significance in favour of both treatments, as well as line of no effect

UVB + Eicosapentaenoic acid compared to UVB monotherapy for chronic plaque type psoriasis

Patient or population: chronic plaque type psoriasis

Intervention: UVB + Eicosapentaenoic acid

Comparison: UVB monotherapy

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Quality	What happens
		With UVB monotherapy	With UVB + Eicosapentaenoic acid	Difference		
Mean change in psoriasis severity score reduction (on a scale of 0-18) follow up: 8 weeks № of participants: 20 (1 RCT)	-	The mean mean change in psoriasis severity score reduction (on a scale of 0-18) was 0	-	MD 5 higher (4.56 higher to 5.44 higher)	⊕⊕○○ LOW ¹	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Inadequate blinding (only patients were blinded), unclear randomization and allocation concealment, per protocol analysis. Unclear similarity of baseline characteristics.

Bijlage 1B: Evidence tabellen 2011

Lichttherapie

First author	Year	Number of patients	Maximal duration of treatment	Date of evaluation	Dosage	Results	Definition of success of therapy Measure of effect	NNT vs. placebo	ADRs specified	Number of dropouts	Dropouts caused by ADRs	Randomization	Blinding	ITT	Degree of Evidence
UV Monotherapy															
Coven	1997	23	4W	4W	Narrowband UVB daily	86%	clearance	n.a.	+	1	+	-	-	n.s.	B
					Broadband UVB daily	73%									
Leenu taphong	2000	69	max. 40x	40x	UVB 311nm 2x/W	33/44 (75%)	clearance after 40 treatments	n.a.	+	0	n.a.	-	-	-	B
					UVB 311nm 4x/W	15/25 (60%)									
Youssef	2008	20	16 W (48 treatments)	16W	Narrow-band UVB 100% Minimal Erythema Dose 3x/wk	both groups: tR: 14/20 (70%) pR: 30% PASI reduction: mean 90,7% +/- SD 11,83 right and +/- SD 12.02 left	-total remission after 48 treatments (or earlier) -partial remission (70-90% PASI) -percentage reduction PASI	n.a.	+	n.s.	-	-	-	-	B
					Narrow-band UVB 70% Minimal Erythema Dose 3 times/wk										

Altiner	2006	30	10 W	10W	Narrow-band UVB 70% Minimal Erythema Dose 3x/wk with daily increment of the dose (40%)	3/15 (20%)	-Total remission PASI 95	n.a.	-	n.s.	n.s.	-	-	-	B
					Narrow-band UVB 700% Minimal Erythema Dose 3x/wk with weekly increment of the dose (40%)	4/15 (27%)									
Home UVB therapy (no monotherapy, concomitant therapies were allowed)															
Koek	2009	98	Max 46 treatments	End of UVB treatment (no of treatments varying, max 46 treatments)	Home-UVB (TL-01) 3 to 4x/wk	rE: SAPASI: 82% (77/94) PASI: 70% (64/91) pR: SAPASI: 69% (65/94) PASI: 41% (37/91) tR: SAPASI: 44% (10/94) PASI: 20% (18/91) Percentage reduction: SAPASI: 82% PASI: 74%	tR: SAPASI 90 + PASI 90 pR: SAPASI 75 + PASI 75 rE: SAPASI 50 + PASI 50 -percentage reduction SAPASI + PASI	n.a.	+	0	-	+	1x	+	A2
		98			UVB (TL-01) 2 to 3x/wk in policlinic setting	rE: SAPASI: 79% (72/91) PASI: 73% (61/84) pR: SAPASI: 60% (54/91) PASI: 42% (35/84) tR: SAPASI: 30% (27/91) PASI: 19% (16/84) Percentage reduction:									

						SAPASI: 79% PASI: 70%										
Cameron	2002	23			Home-UVB (TL-01) 3x/wk	18/23 after 22.5 treatments	Clearance or minimal residual activity (MRA); not further specified	n.a.	+	0	-	-	-	-	-	B
		10		UVB (TL-01) 3x/wk in policlinic setting (applied by patients using home UVB equipment)	7/10 after 18 treatments											
		?		Historic controls UVB (TL-01) in polyclinic setting	18 treatments necessary											
Van Vloten	1993	100	Me an 12 W (6 W- 20 W	6W- 20W (mean 12 W)	Home-UVB (TL-01)	PASI start: 4.8-41.9 PASI end: 0.0-4.8	- PASI	n.a.	n.s.	0	-	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	C
UV + systemic therapies (only retinoids or studies with a placebo arm were allowed)																
Orfanos	1979	63	unti l cle ar	until clear	Etretinat + UVB Broadband 4-5x/W (1)	22,9 x	number of treatments until nearly complete regression	n.a.	+	1	+	-	-	-	-	B
					UVB Broadband 4-5x/W	26 x										
Carlin(2)	2003	17	12 W	12W	25 mg/d Acitretin + Solarium 5-7x/W (UVB fraction 5%, UVA 7-12%)	tR: 47% pR: 59%	tR: PASI ≥90% pR: PASI ≥ 75%	n.a.	+	3	-	n.a.	n.a.	+	C	
Asawa- wonda	2006	24	24 W ¹⁾	within 24W	MTX 15 mg/W + NBUVB	tR: 91% (10/11)	tR: PASI 90					-	+	2x	+	B
					Placebo + NBUVB	tR: 38% (5/13)										
Comparison UV vs. UV + topical steroid																

Dover	1989	53	until clear	var	UVB 3x/W + placebo cream 2x/d	59% after an average of 90d	clearance	n.a.	-	18	-	+	2x	-	A2
					UVB 3x/W + Fluocinonide cream 2x/d	54% after an average of 85d									
Petrozzi	1983	26	max. 37x	until clear	Broadband UVB 5x/W + 0,025/0,05% Fluocinolon 2x/d	11/26 after 20x	Half - side comparison, mean number of treatments until clearance	n.a.	+	0	n.a.	-	-	n.a.	B
					Broadband UVB 5x/W + placebo 2x/d	09/26 after 23x									
Comparison UV vs. UV + topical Vitamin D3 and Analogues															
Ring	2001	104	8 W	8 W	UVB 3x/W + Calcitriol ointment 2x/d	45% verum	Considerable improvement or clearance	n.a.	+	3	+	+	2x	+	A2
					UVB 3x/W + placebo ointment 2x/d	21% control									
Ramsay	2000	164	12 W	12 W	Calcipotriol 2x/d + UVB 2x/W	76,20%	PASI ≥ 80%	n.a.	+	34 ³⁾	-	+	1x	+	B
					vehicle 2x/d + UVB 3x/W	73,40%									
					Gel base 14d, afterwards 3x/W UVB (broadband) + 3x/W gel base for 10 W	pR: 68%									
					14d without treatment, afterwards 3x/W UVB (broadband) for 10 W	pR: 50%									
PUVA vs. UV															
Arnold	2001	40	8W	8W	MOP-Bath before Narrowband UVB 3x/W	6/16 PR: 11,9+/-5,9 → 1,4 +/-2,9	Complete clearance PR: PASI Reduction	n.a.	+	7	-	+	-	n.s.	B
					Saltbath before Narrowband UVB 3x/W	8/16 PR: 14,6+/-6,1 → 0,4 +/-0.6									
Calzavara-Pinton	1998	12	max. 20x	until clear	Bath PUVA 4x/W	tR: 3/12 PR: 9,13	tR: PASI >95% PR: mean PASI-	n.a.	+	0	n.a.	+	-	n.a.	B
					Bath PUVA+UVB 311nm 4x/W	tR: 11/12 PR: 12,71									

							Reduction, Half - side comparison											
Gordon	1999	100	20 W	until clear	PUVA 2x/W after MPD	tR: 84% (41/49)	tR: clearance above knees	n.a.	+	7	-	+	1x	+	B			
					TL01 (UVB) 2x/W after MPD	tR: 63% (32/51)												
Grundmann -Kollmann	2004	30	3-7 W	until clear	UVB 311nm 4x/W	5-7 W 21 +/-3 treatments	Time until clearance, mean number of treatments until clearance	n.a.	+	0	n.a.	+	-	+	B			
					Cream PUVA 4x/W	5-7 W 24 +/- 5 treatments												
					Cream PUVA + UVB 4x/W	3-4 W 14 +/- 2 treatments												
Markham	2003	54	unti l cle ar	until clear	UVB 311nm 3x/W	25,5d	Time until clearance	n.a.	+	9	-	+	-	-	B			
					PUVA (8-MOP 0,6 mg/kg/BW) 2x/W	19d												
Parrish ⁴⁾	1974	16	unti l cle ar	4W	conventional UVA 275 - 380 nm	16/16	clearance/ Half - side comparison	n.a.	+	0	n.a.	+	-	n.a.	B			
					oral PUVA 310 - 390 nm	16/16												
Snellmann	2004	18	10 W or cle ar	10W or clear	Bath-PUVA: 3x/W	tR: 1/17	tR: -100% Half - side comparison	n.a.	+	2	+	+	1x	+	B			
					Narrowband-UVB 3x/W with 50% MED	tR: 5/17												
Yones	2006	93	15 W	15W	PUVA 70% MPD 2 times/wk	tR: 34/43 (79%)	tR: 100% after 30 treatments or earlier	n.a.	+	6	2	+	2x	-	A2			
					Narrow-band UVB 70% MED 2 times/wk	tR: 23/45 (51%)												
					UVB + Meditation	5/11 after 84d												
					PUVA 3x/W	5/8 after 112d												
					PUVA + Meditation	5/8 after 78d												
oral PUVA / PUVB / PUVA + UVB																		
Berg	1994	38	9 W	9 W	5-MOP 1,2 mg/kg BW 2x/W PUVA	tR: 5/14 pR: 7/14	tR: PASI- Reduction	n.a.	+	9	+	+	2x	-	B			

					8-MOP 0,6 mg/kg BW 2x/W PUVA	tR: 11/15 pR: 13/15	>90% pR: PASI- Reduction >75%									
Buckley	1995	83	until clear	until clear	oral PUVA based on skin type 3x/W	66,5 J/cm ²	cumulative dose until clearance	n.a.	+	8	+	+	n.s.	-	B	
					oral PUVA based on MPD, 2x/W	78,5 J/cm ²										
Calzavara- Pinton	1992	25	until clear	until clear	5 MOP 1,2 mg/kgBW	22,1 treatments, 179,1 J/cm ²	mean number of treatments until clearance, total UVA dose	n.a.	+	0	n.a.	n.s.	-	n.a.	B	
					8 MOP 0,6 mg/kgBW	22,6 treatments, 117,7 J/cm ²										
Calzavara- Pinton	1994	22 ⁵⁾	until clear	until clear	Bath PUVA 4x/W	tR: 14/22 15,2 treatments	tR: ≥ 100% mean number of treatments	n.a.	+	0	n.a.	-	-	n.a.	B	
					oral PUVA 4x/W	tR: 12/22 20,6 treatments										
Diette ⁶⁾	1984	31	4 W	until clear	oral PUVA 2x/W	8/11 (19,7 +/- 7,7 treatments)	clearance	n.a.	-	0	n.a.	-	-	n.a.	B	
					oral PUVA + UVB 2x/W	11/11 (17,8 +/- 5,6 treatments)										
Khurshid	2000	44	max .17 W	7 W or clear	PUVB based on skin type, 2h before 0,6 mg/kgBW Methoxypsoralen	17/22 after 5,2d, kD: 25,2 J/ cm ²	clearance after mean x days, kD: cumulative dose	n.a.	+	0	n.a.	+	-	n.a.	B	
					PUVA based on skin type, 2h before 0,6 mg/kgBW Methoxsalen	19/22 after 6d, kD: 72,5 J/ cm ²										
Kirby	1999	85	21- 105 d	until clear	2x/W PUVA - after evaluation MPD	tR: 67,5%, MPD-PUVA: 44,5 d (21-97d)	mean days until tR: - 100%	n.a.	+	5	-	+	-	-	B	
					2x/W PUVA - based on skin type	tR: 95% skintype- PUVA: 66 d (33-105d)										

Park	1988	19 ⁵⁾	until clear	until clear	oral PUVA 2-3x/W	19/19 (9,5 +/- 4,3 treatments)	Time until clearance ≥ 95%, Half - side comparison	n.a.	-	0	n.a.	-	-	n.a.	B
					oral PUVA 2-3x/W + UVB	19/19 (8,5 +/- 3,5 treatments)									
Henseler	1981	3175	20x	after 20x	oral PUVA 4x/W	tR: 65,2% pR: 88,8%	tR: ≥ 95% pR: ≥ 75% after 20 days of treatment	n.a.	+	231	-	n.a.	n.a.	+	C
El-Mofty	2008	20	12 W	12W	PUVA 1 or 2 J/cm ² (increase 0,5 J/cm ²) 2x/wk	tR 30%, PASI 85 6/10 (60%), PASI 70 1/10 (10%)	tR: PASI 100 pR: PASI 85 and PASI 70	n.a.	n.s.	1	n.s.	+	1x	-	B
					PUVA 1 or 2 J/cm ² (increase 0,5 J/cm ²) 3x/wk	tR 20%, PASI 85 2/10 (20%), PASI 70 3/10 (30%)									
oral PUVA vs. topical PUVA															
Barth	1978	148	15 W	until clear	PUVA local 3x/W	tR: 88,3%	tR: -90% after mean 18 exposures (irradiations)	n.a.	+	n.s.	n.s.	n.s.	-	n.a.	B
					oral PUVA 4x/W	tR: 94%									
Collins	1992	44	7 W	20x	Bath PUVA 3x/W	14/22 kD: 14,5 J/cm ²	clearance, cumulative UVA - dose	n.a.	+	4	+	+	1x	-	B
					oral PUVA 3x/W	14/22 kD: 60,1 J/cm ²									
Cooper	2000	34	until clear	20x or clear	systemic PUVA 0.6 mg Methoxalen/kg/BW 2x/W	14/17 kD: 84,7 J/cm ²	clearance kD: cumulative dose	n.a.	+	0	n.a.	+	-	n.a.	B
					Bath PUVA 2x/W	17/17 kD: 34,7 J/cm ²									
PUVA + systemic therapy (evaluation see chapter cyclosporin, retinoids)															
Saurat	1988	73	12 W	12 W	placebo + PUVA from 2W	tR: 80% (16/20)	tR: -90%	n.a.	+	8	-	+	2x	-	A2
					25 mg Etreinate + PUVA from 2W (7)	tR: 80% (16/20)									

					25 mg Acitretin + PUVA from 3W	tR: 94% (17/18)										
Lauharanta	1989	34	until clear	until clear	Bath PUVA 3x/W + Acitretin 20 mg/d - 40 mg/d	57,2 d	PASI - 90%	n.a.	+	0	n.a.	+	2x	n.a.	B	
					Bath PUVA 3x/W + Etretinat 20 mg/d - 40 mg/d ⁷⁾	56,9 d										
Parker	1984	28	max. 10 W	until clear	PUVA oral 3x/W + placebo	9/13 (49.9 days medial)	clearance = less than 2% bodysurface affected	n.a.	+	2	-	+	2x	-	B	
					PUVA oral 3x/W + Etretinat 0,75 mg/kgBW daily ³⁾	14/15 (40.3 days medial)										
Ozdemir	2008	60	8W	8W	0,3-0,5 mg/kg/day acitretin 1 wk, then 7 wk narrow-band UVB 70% Minimal Erythema Dose 3 times/wk	tR: 17/30 (56.7%)	-tR after 8 wk (or earlier) (PASI 75)	n.a.	+	3	1	+	1x	?	B	
					0,3-0,5 mg/kg/day acitretin 1 wk, then 7 wk PUVA 70% Minimal Phototoxicity Dose 3 times/wk	tR: 19/30 (63.3%)										5
PUVA + topical therapy																
Frappaz	1993	107	12 W	12 W	PUVA (0,6 mg/kgBW) + UVA 3x/W + 2x/d placebo ointment	29/46 after 34d	PASI -75%	n.a.	+	15	-	+	2x	-	A2	
					PUVA (0,6 mg/kgBW) + UVA 3x/W + 2x/d Calcipotriol (50µg/g)	40/46 after 22d										
Torras	2004	120	10 W	10 W	Calcipotriol 2x/d + PUVA 3x/W	pR: 87,9%tR: 69%	tR: PASI - 90%pR: PASI - 75%	n.a.	+	11	-	+	2x	+	A2	
					ointment + PUVA 3x/W	pR: 47,3% tR: 36,4%										

Hanke	1979	12 ⁵⁾	30x	until clear	oral PUVA 2-3x/W + placebo ointment	tR: 12/12, 20,25 treatments, kD: 133,71 J/cm ²	Half - side comparison, mean number of treatments until tR, kD: cumulative dose until clearance	n.a.	-	0	n.a.	+	2x	n.a.	B
					oral PUVA 2-3x/W + Betamethason local	tR: 12/12, 13,58 treatments, kD: 69,96 J/cm ²									
PUVA vs. other therapy															
Caca-Biljanowska	2002	40	8 W	8 W	systemic conventional PUVA 4x/W for 6W, afterwards 2x/W for 2W	7/20	clearance	n.a.	+	0	n.a.	+	-	n.a.	B
					30 mg Acitretin initial, than after product information	10/20									
Rogers ⁸⁾	1979	224	until clear	until clear	PUVA oral 3x/W	Medial 34,4 +/- 1,8 d: 91% (103/113)	mean number of days until clearance	n.a.	+	4	n.s.	+	-	n.s.	B
					Ingram scheme (coal tar bath, UV-light with unclear bandwidth, Dithranol)	Medial 20,4 +/- 0,9 d: 82% (91/111)									
Vella Briffa ⁸⁾	1978	224	until clear	until clear	PUVA oral 3x/W	Medial 34,4 +/- 1,8 d: 91,2% (103/113)	mean number of days until clearance	n.a.	+	33 ⁹⁾	n.s.	+	-	-	B
					Ingram scheme (coal tar bath, UV-light with unclear bandwidth, Dithranol)	Medial 20,4 +/- 0,9 d: 82% (91/111)									
Laser monotherapy															
Hacker	1992	20	8 W	8 W	0,0 J/cm ²	no success	Mean debasement of Severity-Scores for erythema,	n.a.	-	1	-	-	1x	n.s.	B
					5,0 J/cm ²	no success		n.a.							
					7,0 J/cm ²	no success		n.a.							

					9,0 J/cm ²	erythema: 3,84 → 2,09 scaling: 4,00 → 1,55 PD: 4,11→1,45 57% (11/19) "clinical positive effect"	scaling, thickness of plaque: "clinical positive effect": no definition.; 4 quadrant comparison	1,7 3 [1,2 5 - 2,8 0]								
Katugampola	1995	8	6 W	16 W	no therapy	tR: 0 pR: 0	tR: 100% improvement of Plaque Severity Scores pR: > 50% improvement of PSS; comparison of 2 main lesions	n.a.	+	1	n.s.	-	n.s.	-	B	
					8,5 J/cm ² , 3x/W in week 2/4/6	tR: 1/7 pR: 5/7		tR: 7,0 0 [2,4 9 - ¥] pR: 1,4 0 [1 - 2,6 3]								
Trehan	2002	20	8 W	8 W	3x/W for 8 W, dose 100-350 mJ/cm ² dose after MED	tR: 100% (15/15)	tR of main lesions: PASI Reduction > 95% comparison of plaques: 6 verum Plaques/Patient, 1 placebo Plaque/Patient	tR: 1,0 0 [1,0 0 - 1,0 0]	+	5	-	-	n.s.	-	B	
					no therapy	tR: 0% (0/15)		n.a.								
Feldman	2002	12 4	5 W 10x	clear or 10x	Excimer-Laser 308nm, (100-350 mJ/cm ² dependent on MED)	tR: 66/92	tR: clear	n.a.	+	32	-	+	n.a.	n.a.	C	

Housman	2004	5	19, 5 W 22x	after 8,5 W	Excimer-Laser 308nm, 100-350 mJ/cm ² , dose after MED, 2x/W until 7,5 W then maintenance therapy	tR: 100% (5/5) PASI - 83%	tR: target lesions: PASI - 75%, mean PASI Reduction of target lesions	n.a.	+	0	n.a.	-	n.s.	n.a.	C
Taibjee	2005	22	12 W	12 W	Excimer laser (0.6 – 2.1 J/cm ²)	pR: 4.7 tR: 6 (27%)	pR: improvement of mean PASI tR: clearance	n.a.	+	7	-	-	-	n.s.	B
					Pulse dye laser (10-12 J/cm ²)	pR: 2.7 tR: 6 (27%)									
					Salicylic acid 6%	pR: 1.8 tR: 2									
					Untreated control	pR: 1.2 tR: 1									
Han	2008	35	8W	8W	308 nm xenon chloride excimer laser 750 mJ/cm ² (+250 mJ/cm ² increase) 2 times/wk	tR: 11/30 (36.7%)	tR: PASI 95	n.a.	+	5	+ ²)	-	-	-	C
Goldinger	2006	15	4W	4W	308 nm xenon chloride excimer laser 200 mJ/cm ² (+100 mJ/cm ² increase) 3x/wk	tR: 33% (5/15) -delta PASI -5,5 (p < 0,001)	-tR (100%) after 12 treatments -delta PASI	n.a.	+	0	-	-	1x	-	B
					Narrow-band (311nm) UVB 200 mJ/cm ² (+50 mJ/cm ² increase) 3x/wk	tR: 33% (5/15) -delta PASI -4,9 (p < 0,001)									

- (1 etretinat in the Netherlands unlicensed
- (2 additional retrospective part of the study, not included
- (3 29 during treatment phase, 5 at follow up
- (4 not all arms listed
- (5 halfside comparison
- (6 not all arms listed
- (7 etretinat in the Netherlands unlicensed
- (8 the study included 73.3% patients with plaque-type psoriasis; the rest had psoriatic erythroderma or guttate psorias
- (9 dropouts after randomization but before beginning the therapy

Systemische therapieën

Ciclosporine

First author	Year	Number of patients	Maximal duration of treatment	Date of evaluation	Dosage	Results	Definition of success of therapy Measure of effect	NNT vs. placebo	ADRs specified	Number of dropouts	Dropouts caused by ADRs	Randomization	Blinding	ITT	Degree of Evidence
Cyclosporin Monotherapy															
Ellis	1991	85	16 W	8 W	placebo	tR: 0% (0/25)	tR: PGA clear or almost clear	n.a.	+	4	+	+	2x	n.s.	A2
					CSA 3 mg/kg BW/d if necessary adaptation of dose after 8 W	tR: 36% (9/25)		2,78 [1,82 - 5,82]							
					CSA 5 mg/kg BW/d if necessary adaptation of dose after 8 W	tR: 65% (13/20)		1,54 [1,16 - 2,27]							

Koo	1998	309	24 W	8 W	Neoral 2,5 mg/kg BW/d if necessary adaptation of dose after 5 mg/kg BW/d	pR: 51,1% (78/152)	pR: PASI -75%	n.a.	+	59	-	+	2x	n.s.	A2
					Sandimmun 2,5 mg/kg BW/d if necessary adaptation of dose until 5 mg/kg BW/d	pR: 38,2% (60/157)									
Elder	1995	37	12 W	12 W	Neoral 2x150 mg/d for 8 W, than 4 W 2x150 mg/d Sandimmun	tR: 88%	tR: PGA clear or almost clear	n.a.	+	6	-	+	2x	+	B
					Sandimmun 2x150 mg/d for 8 W, than 4 W 2x150 mg/d Neoral	tR: 82%									
Engst	1989	12	4 W	4 W	placebo	tR: 0% (0/6) pR: 16,7% (1/6)	tR: PASI - 90% pR: PASI - 75%	tR: 3 [1,41 - ¥] pR: 3 [1,20 - ¥]	+	0	n.a.	+	2x	n.a.	B
					CSA 5 mg/kg BW/d	tR: 33,3% (2/6) pR: 50% (3/6)									
Laburte	1994	251	18 M	12 W	CSA 2,5 mg/kg BW/d for 3 M, afterwards increase to 5 mg	pR: 47,9% (57/119)	pR: PASI -75%	n.a.	+	88 ¹⁾	n.s.	+	-	n.s.	B
					CSA 5 mg/kg BW/d for 3 M, Try to reduct dose to 2,5 mg, in case of relapse again 5 mg	pR: 88,6% (117/132)									
Meffert	1997	128	22 W	10 W	placebo	pR: ca. 5% ²⁾	pR: PASI -75%	n.a.	+	23 ³⁾	-	+	2x	n.s.	B
					CSA 1,25 mg/kg BW/d	pR: ca. 10% ²⁾									
					CSA 2,5 mg/kg BW/d	pR: 30% ²⁾									
Thaci	2002	122	24 W	12 W	CSA 100-300 mg/d	pR: 89% (93/104)	pR: PASI -75%	n.a.	+	18	n.s.	+	n.s.	+	B
					CSA 1,25-5 mg/kg BW										

Finzi	1989	13	9 W	3 W	CSA 3 mg/kg BW/d if necessary adaptation of dose to 5 mg/kg BW/d in case of no effect	pR: 92,3% (12/13)	pR: PASI -75%	n.a.	+	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	C
Higgins	1989	17	12 W	12 W	CSA 5 mg/kg BW/d	tR: 70,6%	tR: BSA clearance	n.a.	+	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	C
Gisondi	2008	61	16W	16W/24W (no data reported)	CsA 2.5 mg/kg/day together with low calorie diet, dose adjustment per month according to weight	61% PASI 75 80% PASI 50	pR: PASI 75 and PASI 50	n.a.	-	n.s.	n.s.	+	1x	+	A2
					CsA 2.5 mg/kg/day without diet	20% PASI 75 40% PASI 50									
Abe	2007	19	12 W	12 W	CsA MEPC* 2.5 mg/kg/dag oraal (microemulsie preconcentraat) 12 wkn Als PASI 75 werd bereikt doorgaan met 1.5 mg/kg/dag plus topicaal Vit D zalf	52.6% PASI 75	pR: PASI 75	n.a.	+	n.s.	-	-	-	n.a.	C
Chaidemenos	2007	48	12 W	12 W	CsA 2.5-2.7 mg/kg/dag tot 5 mg/kg/dag	tR: 29% pR: 65%	tR: PASI 90 pR: PASI 75	n.a.	-	n.s.	n.s.	- (randomisation + for maintenance therapy)	-	n.a.	B

Cyclosporin vs. other therapy															
Finzi	1993	76	12 W	12 W	CSA 5 mg/kg BW/d	pR: 97,2% (35/36)	pR: PASI -75%	n.a.	+	2	+	+	-	n.s	B
					Etretinate 0,75 mg/kg BW/d for 2 W, afterwards reduction to 0,5 mg/kg BW/d for 8 W ⁴⁾	pR: 72,5% (29/40)				7	-	.			
Heydendael	2003	88	16 W	16 W	MTX 15 mg/W, after 4 W increase to 22,5 mg/W	tR: 40% (17/43) pR: 60% (26/43)	tR: PASI -90% pR: PASI - 75%	n.a.	+	12	+	+	1x	n.s	A2
					CSA 3mg/kg/d after 4 W increase to max. 5 mg/kg/d	tR: 33% (14/42) pR: 71% (30/42)				1	.				
Levell	1995	60	16 W	16 W	CSA 5 mg/kg BW/d	tR: 92,3% (24/26)	tR: PGA clear or almost clear	n.a.	+	10	-	+	-	-	B
					Ditranol 2-8% short contact + suberythemic UVB	tR: 83,3% (20/24)									
Mahrle	1995	210	22 W	10 W	CSA 2,5 mg/kg BW if necessary adaptation of dose to 5 mg/kg BW	pR: 78,8% tR: 19,7%	pR: PASI Reduction > 60% tR: PASI Reduction > 90%	n.a.	+	42	-	+	-	n.s	B
					Etretinat 0,5 mg/kg BW; if necessary increase to 0,75 mg/kg BW ⁴⁾	pR: 31,9% tR: 4,4%									
Reitamo	2001	150	8 W	8 W	Sirolimus 0,5 mg/m ² ⁵⁾	pR: 18,8% (3/16)	pR: PASI 75% improvement or PASI < 8	n.a.	+	56	-	+	2x	+	B ⁶⁾
					Sirolimus 1,5 mg/m ² ⁵⁾	pR: 10,0% (2/20)									
					Sirolimus 3 mg/m ² ⁵⁾	pR: 15,0% (3/20)									
					Sirolimus 0,5 mg/m ² + CSA 1,25 mg/kg BW ⁵⁾	pR: 28,6% (6/21)									

					Sirolimus 1,5 mg/m ² + CSA 1,25 mg/kg BW ⁵⁾	pR: 20% (4/20)											
					Sirolimus 3 mg/m ² + CSA 1,25 mg/kg BW ⁵⁾	pR: 61,1% (11/18)											
					CSA 1,25 mg/kg BW	pR: 26,3% (5/19)											
					CSA 5 mg/kg BW	pR: 66,7% (10/15)											
Grossman	1994	69	6 W	6 W	CSA 2,0 mg/kg BW/d + placebo ointment	tR: 11,8% (4/34)	tR: PASI 90% improvement or PGA "cleared"	n.a.	+	8	-	+	2x	n.s.	.	B ⁷⁾	
				CSA 2,0 mg/kg BW/d + Calcipotriol 50µg/mg ointment 2x/d	tR: 50% (16/32)												
Ozden	2008	15 CsA 15 MTX	30-160 days	30-160 days	CsA 150-300 mg/day (mean: 22.6 ± 41.6) for 30-160 days (mean 56.6 ± 33.1) lowering dose every 2 wks if improved	pR: 100% 21.1±4.2 → 1.2 ±1.2	pR: PASI 75 Delta PASI	n.a.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	+	B		
				MTX 20 mg 2 d/wk, 9.8 ± 5.4 wk (range 4-24 wk), cumulative MTX dose 199.3±107.9 mg range 120-480)	PASI 19.6 ±5.0 → 1.4 ±1.1												

1) dropout specification with regard to dropouts during the change between phase of induction (12W) and phase II

2) read out of graphic

3) in phase I: 8 dropouts, total: 23 dropouts

4) in the Netherlands Etretinat is unlicensed for a therapy of psoriasis vulgaris

5) in the Netherlands Sirolimus is unlicensed for a therapy of psoriasis vulgaris

6) with regard to the evaluation of effects of a monotherapy with Ciclosporin DoE B

7) with regard to the evaluation of effects of a monotherapy with Ciclosporin DoE C

Retinoiden (acitetine)

First author	Year	Number of patients	Maximal duration of treatment	Date of evaluation	Dosage	Results	Definition of success of therapy Measure of effect	NNT vs. placebo	ADRs specified	Number of dropouts	Dropouts caused by ADRs	Randomization	Blinding	ITT	Degree of Evidence	
Retinoids Monotherapy																
Kragballe	1989	168	12 W	12 W	Acitretin 40 mg/d (0,56 mg/kg BW) for 4 W, then eventually adaption of dose till 80 mg/d	R: 11% (12/112) ml: 73% (82/112) PASI - 75,8%	R: Remission ml: marked improvement PASI- Reduction	n.a.	+	15	-	+	2x	-	A2	
					Etretinate 40 mg/d (0,65 mg/kg BW) for 4 W, then eventually adaptation of dose till 80 mg/d	R: 18% (7/39) ml: 62% (24/39) PASI - 70,8%				2	-					
Gupta	1989	38	8 M	8 W	placebo	pR: 11% (1/9) mR: 11% (1/9)	pR: ≥ 75% mR: ≥ 50%	n.a.	+	5 ¹⁾	-	+	2x	-	B ²⁾	
					Acitretin 10-25 mg/d	pR: 0% (0/8) mR: 0% (0/8)										n.a.
					Acitretin 50-75 mg/d	pR: 25% (4/16) mR: 56% (9/16)										pR: 7,20 [2,30 - infinite]

									mR: 2,22 [1,30 - 7,51]								
Retinoids vs. other therapy (PUVA)																	
Caca-Biljanowska	2002	40	8 W	8W	systemic conventional PUVA 4x/W for 6 W, than 2x/W for 2 W	7/20	clearance	n.a.	+	0	n.a.	+	-	n.a.	B		
					30 mg Acitretin initial, then according to product information	10/20											
Retinoids + systemic therapy																	
Saurat	1988	73	12W	12W	placebo + PUVA ab 2W	tR: 80% (16/20)	tR: -90%	n.a.	+	8	-	+	2x	-	A2		
					25 mg Etreinate + PUVA ab 2W ³⁾	tR: 80% (16/20)											
					25 mg Acitretin + PUVA ab 3W	tR: 94% (17/18)											
Lauharanta	1989	34	until clear	until clear	Bath-PUVA 3x/W + Acitretin 20 mg/d - 40 mg/d	57,2 d	PASI - 90%	n.a.	+	0	n.a.	+	2x	n.a.	B		
					Bath-PUVA 3x/W + Etreinat 20 mg/d - 40 mg/d ³⁾	56,9 d											
Carlin ⁴⁾	2003	17	12W	12W	25 mg/d Acitretin + Solarium 5-7x/W (UVB-Anteil 5%, UVA 7-12%)	tR: 47% pR: 59%	tR: PASI ≥ 90% pR: PASI ≥ 75%	n.a.	+	3	-	n.a.	n.a.	+	C		
Retinoids + topical therapy																	
Van de Kerkhof	1998	135	12 W	12 W	Acitretin 20 mg/d, + 10 mg/W until 70 mg/d + placebo	clear: 41% (24/59)	clearance/marked improvement: no definition	n.a.	+	16	+	+	2x	+	B ²⁾		
					Acitretin 20 mg/d + 10 mg/W until 70	clear: 67% (51/76)				21	+						

					mg/d + Calcipotriol ointment												
Retinoids and NBUVB vs placebo and NBUVB																	
Magliocco	2006	10	10w	10w	bexarotene gel 1% (every other day in week 1, 1x/d in week 2, then 2x/d; in combination with NBUVB phototherapy 3x/w, starting in week 3	67.6% (95% CI 50.9% to 84.3%); Stat sign greater compared with placebo	Mean decrease in lesion score (0 to 12) from baseline	n.a.	+	10%	+	+	2x	+	B		
					placebo in combination with NBUVB phototherapy 3x/w	48.2% (95% CI 24.0% to 72.5%)											

- 1) phase I (8W): 5 Dropouts, total (8M): 21 Dropouts
- 2) unclear definition of success of therapy lead to devaluation
- 3) Etreinat is in Germany unlicensed
- 4) additional retrospective part of the study, not included

Bijlage 2: Belangenverklaring werkgroepleden (2017)

Werkgroeplid	Firma	Activiteit
Drs. D.M.W. Balak	Janssen-Cilag	Spreker op symposium psoriasis
Drs. C.I.M. Busard	Geen	Geen
Dr. O.D. van Cranenburgh	Abbvie LEO Pharma Pfizer Celgene, LEO pharma, Pfizer	Naschooling aios Unrestricted educational grant Unrestricted educational grant Sponsoring proefschrift
Dr. R.J.B. Driessen	Abbvie Galderma Cutanea life Sciences	Consultatie / advisering Consultatie / advisering Wetenschappelijk onderzoek
Dr. J.J.E. van Everdingen	Geen	Geen
Dr. F. van Gaalen	Abbvie Pfizer MSD Novartis	Consultatie / advisering Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek, Congres / andere reis Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek Consultatie / advisering
Dr. M. de Groot	Novartis	Spreker 'masterclass psoriasis'
Hr. J.F.H. Hulshuizen	Geen	Geen
Prof. dr. E.M.G.J. de Jong	Pfizer Abbvie Janssen-Cilag Celgene Lilly Amgen	Wetenschappelijk onderzoek, congres / andere reis Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek, Congres / andere reis, cursus Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek, Congres / andere reis, cursus Consultatie / advisering Consultatie / advisering Consultatie / advisering
Drs. P.M.J.H. Kemperman	Geen	Geen
Dr. W.J.A. de Kort	Amgen Novartis Lilly Celgene	Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek Consultatie / advisering
Drs. G.E. van der Kraaij	Novartis Celgene Pfizer	Wetenschappelijk onderzoek Wetenschappelijk onderzoek Wetenschappelijk onderzoek
I. Laffra	Geen	Geen
Dr. L.L.A. Lecluse	Geen	Geen
Dr. P.P.M. van Lümig	Abbvie, Janssen-Cilag, Wyeth	Sponsoring proefschrift
Drs. S.P. Menting	Abbvie	Congresorganisatie

Prof. dr. E.P. Prens	Abbvie Astra Zeneca Janssen-Cilag Novartis	Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek, Congres / andere reis, spreken Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek, Congres / andere reis, spreken Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek, Congres / andere reis, spreken Consultatie / advisering, Congres / andere reis, spreken
Dr. J.M.P.A. van den Reek	Abbvie Lilly Pfizer Janssen	Wetenschappelijk onderzoek, Congres / andere reis, Speaking fee Speaking fee Congres / andere reis Wetenschappelijk onderzoek, congres / andere reis
Dr. M.M.B. Seyger	Abbvie Pfizer Janssen-Cilag Boehringer Ingelheim Allmirall Leo Pharma	Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek, Congres / andere reis, cursus Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek, Congres / andere reis Consultatie / advisering, Congres / andere reis, Consultatie / advisering Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek Wetenschappelijk onderzoek
Prof. dr. P.I. Spuls – voorzitter	Abbvie Novartis LEO Pharma Celgene Pfizer Janssen-Cilag Lilly	Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek Consultatie / advisering, Wetenschappelijk onderzoek Wetenschappelijk onderzoek Wetenschappelijk onderzoek Wetenschappelijk onderzoek Wetenschappelijk onderzoek
Dr. H.B. Thio	Novartis Abbvie Lilly Janssen Celgene	Consultatie / advisering Cursus organisatie Consultatie / advisering Cursus organisatie Consultatie / advisering Consultatie / advisering Cursus organisatie Consultatie / advisering Cursus organisatie
Drs. W. Veldkamp	Novartis	Wetenschappelijk onderzoek
Dr. M. Wakkee	Abbvie Janssen-Cilag	Organisatie congresspreker op door Abbvie gesponsord congres Spreker op congres, cursus

Bijlage 3A: Zoekstrategie (2016)

Zoekstrategie hoofdstuk 'Systemische therapieën'

Voor de literatuur werd systematisch gezocht in MEDLINE, Embase en Cochrane library. De zoekstrategie van de EDF guideline werd herhaald vanaf de laatste search update van de EDF- guideline: oktober 2014. De search werd uitgevoerd door de arts-onderzoeker van de NVDV, met ondersteuning van een literatuurspecialist. De searches zijn verricht op 16 juli 2015 en 22 juli 2015. Voor de hoofdstukken die niet in de EDF voorkomen ('Secukinumab', 'Apremilast', 'Combinatietherapie', 'Psoriasis bij kinderen', 'Kwaliteit van leven en behandeltevredenheid bij psoriasis') werden een aparte searches verricht.

De artikelen werden beoordeeld op titel en abstract door twee onafhankelijke onderzoekers (GvdK en SK). Bij twijfel of discrepantie werd een derde onderzoeker (PS) gevraagd om doorslag te geven.

Per zoekactie werden het onderstaand aantal studies gevonden:

Database en onderwerp	Aantal gevonden studies
MEDLINE via ovid	
EDF	65
Apremilast + secukinumab	31
Embase	
EDF	144
Apremilast + secukinumab	167
Cochrane: search date 16-7-15	
EDF	0
Apremilast + secukinumab	83
Total studies:	490
Duplicate search Ref man:	147
Total uniek:	343

Database: MEDLINE via OVIDSP
 Strategy: EDF
 Date limit: published after 12-10-14
 Search date: 22-7-15
 Result: 65

Searches	Results	Search Type
1	exp Psoriasis /	31259
2	psoriasis.mp.	35942
3	1 or 2	38259
4	exp Methotrexate /	33115
5	"methotrexat*".ab,ti.	33036
6	MTX.ab,ti.	9472
7	exp Cyclosporine /	27040
8	"c#clospor*".ab,ti.	47103
9	CSA.ab,ti.	17929
10	exp Fumarates /	3667
11	"fumar*".ab,ti.	8573
12	"monomethylfumar*".ab,ti.	28
13	"dimethylfumar*".ab,ti.	135
14	FAE.ab,ti.	679
15	DMF.ab,ti.	5448
16	MMF.ab,ti.	3868
17	exp Acitretin /	895
18	acitretin.ab,ti.	1007
19	infliximab.ab,ti.	8245
20	etanercept.ab,ti.	4776
21	ustekinumab.ab,ti.	548
22	adalimumab.ab,ti.	3545
23	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	133061
24	3 and 23	5857
25	Randomized Controlled Trials as Topic /	101228
26	randomized controlled trial /	406094
27	Random Allocation /	85406
28	Double-Blind Method /	133574
29	Single Blind Method /	20997
30	clinical trial /	503228
31	clinical trial, phase I.pt.	15551
32	clinical trial, phase II.pt.	25015
33	clinical trial, phase III.pt.	10480
34	clinical trial, phase IV.pt.	1054

35	controlled clinical trial.pt.	91280
36	randomized controlled trial.pt.	406094
37	multicenter study.pt.	192362
38	clinical trial.pt.	503228
39	exp Clinical Trials as topic /	297845
40	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	1104682
41	(clinical adj trial\$.tw.	243192
42	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tribl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	138856
43	Placebos /	33786
44	placebo\$.tw.	172066
45	randomly allocated.tw.	19272
46	(allocated adj2 random\$.tw.	22001
47	41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46	463223
48	40 or 47	1273843
49	case report.tw.	222938
50	letter /	943573
51	historical article /	322843
52	49 or 50 or 51	1476565
53	48 not 52	1239559
54	24 and 53	1341
55	limit 54 to ed=20141012-20150831	65

Database: MEDLINE via OVID
Strategy: apremilast + secukinumab
Date limit: No date limit
Search date: 22-7-15
Result 31

# ▲	Searches	Results
1	exp Psoriasis /	31259
2	psoriasis.mp.	35942
3	1 or 2	38259
4	Randomized Controlled Trials as Topic /	101228
5	secukinumab.ab,ti.	92
6	apremilast.ab,ti.	83
7	5 or 6	166
8	randomized controlled trial /	406094
9	Random Allocation /	85406
10	Double-Blind Method /	133574
11	Single Blind Method /	20997
12	clinical trial /	503228

13	clinical trial, phase I.pt.	15551
14	clinical trial, phase II.pt.	25015
15	clinical trial, phase III.pt.	10480
16	clinical trial, phase IV.pt.	1054
17	controlled clinical trial.pt.	91280
18	randomized controlled trial.pt.	406094
19	multicenter study.pt.	192362
20	clinical trial.pt.	503228
21	exp Clinical Trials as topic /	297845
22	4 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1104682
23	(clinical adj trial\$.tw.	243192
24	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tribl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	138856
25	Placebos /	33786
26	placebo\$.tw.	172066
27	randomly allocated.tw.	19272
28	(allocated adj2 random\$.tw.	22001
29	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	463223
30	22 or 29	1273843
31	case report.tw.	222938
32	letter /	943573
33	historical article /	322843
34	31 or 32 or 33	1476565
35	30 not 34	1239559
36	3 and 5 and 35	31

Database: Embase

Strategy: EDF

Date limit: published after 12-10-14

Search date: 22-7-15

Result 144

```

#51 #50 AND [12-10-2014] / sd NOT [22-7-2015] / sd 144
#50 #3 AND #30 AND #49 2159
#49 #43 NOT #48 1412490
#48 #44 OR #45 OR #46 OR #47 2937547
#47 'letter' 953049
#46 'abstract report' 89670
#45 'case report' 2046682
#44 'case study' / exp 34973
#43 #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR
#42 1467121
#42 'prospective study' / exp 291172
#41 random* AND allocat* 45057
#40 random AND allocat* 5030
#39 random AND allocation 3062
#38 rct 20327

```

#37	'placebo' / exp	273802
#36	'crossover procedure' / exp	43389
#35	'double blind procedure' / exp	122422
#34	'single blind procedure' / exp	20045
#33	'randomization' / exp	66537
#32	'randomized controlled trial' / exp	372766
#31	'clinical trial' / exp	1028168
#30	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	309730
#29	'adalimumab':ab,ti	8492
#28	'adalimumab' / exp	17998
#27	'ustekinumab':ab,ti	1173
#26	'ustekinumab' / exp	2314
#25	'etanercept':ab,ti	8698
#24	'etanercept' / exp	21092
#23	'infliximab':ab,ti	14952
#22	'infliximab' / exp	32640
#21	acitretin*:ab,ti	1600
#20	mmf:ab,ti	7606
#19	dmf:ab,ti	7446
#18	fae:ab,ti	826
#17	dimethylfumar*:ab,ti	219
#16	'fumaric acid dimethyl ester' / exp	1280
#15	'fumaric acid methyl ester' / exp	82
#14	monomethylfumar*:ab,ti	33
#13	fumar*:ab,ti	10978
#12	fumarate:ab,ti	7873
#11	'fumaric acid derivative' / exp	1860
#10	'fumaric acid' / exp	3453
#9	'csa':ab,ti	23626
#8	'ciclosporin' / exp	63812
#7	'cyclosporin' / exp	67589
#6	methotrexat*:ab,ti	47605
#5	mtx:ab,ti	15605
#4	'methotrexate' / exp	139830
#3	#1 AND #2	36874
#2	'psoriasis':ab,ti	41479
#1	'psoriasis' / exp	54928

Database: Embase
Strategy: apremilast / secukinumab
Date limit: no date limit
Search date: 22-7-15
Result 167

#28	#3 AND #26 AND #27	167
#27	#21 OR #23	462
#26	#24 NOT #25	1413498
#25	#16 OR #17 OR #18 OR #19	2937547
#24	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1467121
#23	'secukinumab':ab,ti	246
#21	'apremilast':ab,ti	230
#19	'letter'	953049
#18	'abstract report'	89670
#17	'case report'	2046682
#16	'case study' / exp	34973
#15	'prospective study' / exp	291172

#14	random* AND allocat*	45057
#13	random AND allocat*	5030
#12	random AND allocation	3062
#11	rct	20327
#10	'placebo' / exp	273802
#9	'crossover procedure' / exp	43389
#8	'double blind procedure' / exp	122422
#7	'single blind procedure' / exp	20045
#6	'randomization' / exp	66537
#5	'randomized controlled trial' / exp	372766
#4	'clinical trial' / exp	1028168
#3	#1 AND #2	36874
#2	'psoriasis':ab,ti	41479
#1	'psoriasis' / exp	54928

Database: Cochrane library
Strategy: EDF
Date limit: published between 10-14 and 7-15
Date Run: 16 / 07 / 15 12:32:07.168
Result : 0

#1	"psoriasis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3636
#2	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	1906
#3	#1 or #2	3755
#4	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	2859
#5	methotrexat*:ti,ab	4671
#6	MTX:ti,ab	1770
#7	MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees	2197
#8	c?clospor*:ti,ab	4361
#9	CSA:ti,ab	1623
#10	MeSH descriptor: [Acitretin] explode all trees	61
#11	acitretin:ti,ab	98
#12	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees	195
#13	fumar*:ti,ab	1012
#14	(monomethylfumar*):ti,ab	1
#15	(dimethylfumar*):ti,ab	8
#16	FAE:ti,ab	6
#17	DMF:ti,ab	127
#18	MMF:ti,ab	939
#19	etanercept:ti,ab	788
#20	infliximab:ti,ab	888
#21	ustekinumab:ti,ab	145
#22	adalimumab:ti,ab	733
#23	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	14057
#24	#3 and #23	877
#25	#24 Online Publication Date from Oct 2014 to Jul 2015	0

Database: Cochrane library
Strategy: apremilast + secukinumab
Date limit: no date limit
Date Run: 16 / 07 / 15 12:38:44.667
Result : 87

ID	Search Hits	
#1	"psoriasis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3636
#2	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	1906
#3	#1 or #2	3755

#4	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	2859
#5	methotrexat*:ti,ab	4671
#6	MTX:ti,ab	1770
#7	MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees	2197
#8	c?clospor*:ti,ab	4361
#9	CSA:ti,ab	1623
#10	MeSH descriptor: [Acitretin] explode all trees	61
#11	acitretin:ti,ab	98
#12	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees	195
#13	fumar*:ti,ab	1012
#14	(monomethylfumar*):ti,ab	1
#15	(dimethylfumar*):ti,ab	8
#16	FAE:ti,ab	6
#17	DMF:ti,ab	127
#18	MMF:ti,ab	939
#19	etanercept:ti,ab	788
#20	infliximab:ti,ab	888
#21	ustekinumab:ti,ab	145
#22	adalimumab:ti,ab	733
#23	apremilast:ti,ab	67
#24	secukinumab:ti,ab	99
#25	#23 or #24	166
#26	#3 and #25	87
#27	#26 Online Publication Date from Oct 2014 to Jul 2015	0

87 artikelen, only 83 available.

Zoekstrategie hoofdstuk 'Psoriasis bij kinderen'

Er werd een aparte search verricht voor het hoofdstuk 'psoriasis bij kinderen'. In de inleiding van dit hoofdstuk wordt de rationale achter de search strategie uitgebreid toegelicht. Er is gezocht in MEDLINE, Embase en Cochrane trials. De artikelen werden beoordeeld op titel en abstract door twee onafhankelijke onderzoekers (GvdK en MS).

Database en onderwerp	Aantal gevonden studies
MEDLINE via ovid	
Systemische therapie	39
Lichttherapie	18
Topicale therapie	31
Embase	
Systemische therapie	81
Lichttherapie	94
Topicale therapie	80
Cochrane: search date	
Systemische therapie	0
Licht- en topicale therapie	18
Topicale therapie	12
Total studies	373
Duplicate search Ref man	79
Handmatig dubbel gevonden	1
Totaal uniek	293

Database: MEDLINE via OVIDSP
 Strategy: kinderen – topicale therapie
 Date limit: 2008 - heden
 Search date: 26-8-2015
 Result: 31

1. psoriasis.mp. or exp Psoriasis /
2. exp Therapeutics /
3. exp Child /
4. exp Administration, Topical /
5. corticosteroid.mp. or exp Adrenal Cortex Hormones /
6. exp Hydrocortisone /
7. exp Triamcinolone /
8. celestone.mp. or Bètamethasone /
9. (momethasone or elocon).mp.
10. dermovate.mp. or Clobetasol /
11. halobetasol.mp.
12. exp Vitamin D /
13. vitamin D analogues.mp.
14. exp Calcitriol /
15. (calcipotriol or calcipotriene).mp.
16. Calcineurin Inhibitors /
17. Tacrolimus / or protopic.mp.
18. pimecrolimus.mp.

19. dithranol.mp. or Anthralin /
20. coal tar.mp. or Coal Tar /
21. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
22. (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw.
23. 3 or 22
24. 1 and 2 and 4 and 23
25. 21 and 24
26. limit 25 to yr="2008 -Current"

Database: MEDLINE via OVIDSP
 Strategy: kinderen – lichttherapie
 Date limit: 2008 - heden
 Search date: 10-9-2015
 Result: 18

1	Ultraviolet Rays /	66676
2	(uv-a or uv-a or Re-uv-a).mp.	8239
3	(UVB or UVB or re-UVB).mp.	10987
4	Lasers /	32540
5	Laser Therapy /	34010
6	PUVA Therapy /	3310
7	PUVA.ti,ab.	2786
8	psoriasis.ti,ab,kw.	29442
9	(child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw.	1950209
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	137479
11	8 and 9 and 10	81
12	limit 11 to yr="2008 - 2015"	34
13	phototherapy.mp. or Phototherapy /	9454
14	12 and 13	18

Database: MEDLINE via OVIDSP
 Strategy: kinderen – systemische therapie
 Date limit: 2014-2015
 Search date: 10-9-2015
 Result: 39

1	psoriasis.mp. or exp Psoriasis /	38455
2	exp Therapeutics /	3551306
3	exp Child /	1620295
4	1 and 2 and 3	642
5	antibiotic.mp. or exp Anti-Bacterial Agents /	640600
6	exp Retinoids /	47956
7	acitretin.ab,ti.	1018
8	etretinate.ab,ti.	1194
9	FAE.ab,ti.	682
10	fumarates.mp. or exp Fumarates /	3736
11	"fumar*" .ab,ti.	8667
12	"monomethylfumar*" .ab,ti.	28
13	"dimethylfumar*" .ab,ti.	137
14	DMF.ab,ti.	5488
15	MMF.ab,ti.	3891
16	exp Methotrexate /	33244
17	"methotrexat*" .ab,ti.	33179
18	MTX.ab,ti.	9532

19	exp Cyclosporine /		27102
20	"c#clospor*".ab,ti.		47221
21	CSA.ab,ti.		18020
22	infliximab.ab,ti.	8314	
23	etanercept.ab,ti.		4826
24	ustekinumab.ab,ti.		558
25	adalimumab.ab,ti.		3597
26	colchicine.ti,ab.	13240	
27	secukinumab.ti,ab.		97
28	apremilast.ti,ab.	87	
29	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	825465	
30	4 and 29		141
31	psoriasis.ti,ab.		28794
32	(child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw.	1939823	
33	3 or 32		2670022
34	2 and 31 and 33		611
35	31 and 33		2698
36	29 and 35		500
37	limit 36 to yr="2014 -Current"		39

Database: Embase
Strategy: kinderen – systemische therapie
Date limit: 2014 - heden
Search date: 10-9-2015
Result: 81

#53 #52 NOT 'conference abstract':it AND [embase] / lim92#52 #25 AND #50 AND #51 AND [2014-2015] / py165#51 infan* OR newborn* OR new AND born* OR perinat* OR neonat* OR 'baby' / exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors' / exp OR minors* OR 'boy' / exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child' / exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild' / exp OR 'school' / exp AND child:ab,ti OR 'school' / exp AND child*:ab,ti OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under AND age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm*2727333#50 #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49314611#49 'apremilast':ab,ti238#48 'secukinumab':ab,ti253#47 'colchicine':ab,ti15721#46 'infliximab':ab,ti15092#45 'ustekinumab':ab,ti1200#44 'adalimumab':ab,ti8588#43 'etanercept':ab,ti8698#42 mmf:ab,ti7606#41 dmf:ab,ti7446#40 fae:ab,ti826#39 dimethylfumar*:ab,ti219#38 'fumaric acid dimethyl ester' / exp1280#37 'fumaric acid methyl ester' / exp82#36 monomethylfumar*:ab,ti33#35 fumar*:ab,ti10978#34 fumarate:ab,ti7873#33 'fumaric acid derivative' / exp1860#32 'fumaric acid' / exp3453#31 'csa':ab,ti23626#30 'ciclosporin' / exp63812#29 'cyclosporin' / exp67589#28 methotrexat*:ab,ti47605#27 mtx:ab,ti15605#26 'methotrexate' / exp139830#25 'psoriasis':ab,ti41479

Database: Embase
Strategy: kinderen – lichttherapie
Date limit: 2008 - heden
Search date: 10-9-2015
Result: 94

No.	Query Results	
#80	#78 AND #79	94
#79	therapy	6417304

#78	#77 NOT 'conference abstract':it	102
#77	#51 AND #53 AND #75 AND [2008-2015] / py	174
#76	#51 AND #53 AND #75	351
#75	#55 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74	25209
#74	'nb UVB':ab,ti	491
#73	'narrowband UVB':ab,ti	64
#72	'narrowband ultraviolet b':ab,ti	396
#71	puva:ab,ti	3946
#70	UVB:ab,ti OR 'UVB:ti,ab' OR 'ultraviolet b radiation':ab,ti	10824
#69	uva:ab,ti OR 'uv-a:ti,ab' OR 'ultraviolet a radiation':ab,ti	8522
#55	phototherapy:ab,ti	7775
#53	psoriasis:ab,ti	42034
#51	infan* OR newborn* OR new AND born* OR perinat* OR neonat* OR 'baby' / exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors' / exp OR minors* OR 'boy' / exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child' / exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild' / exp OR 'school' / exp AND child:ab,ti OR 'school' / exp AND child*:ab,ti OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under AND age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR paediatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm*	

Database: Embase

Strategy: kinderen – topicale therapie

Date limit: 2008 - heden

Search date: 26-8-2015

Result: 80

#24 #23 NOT 'conference abstract':it80#23 #4 AND #22 AND [embase] / lim AND [2008-2015] / py81#22 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21242826#21 coal:ab,ti AND tar:ab,ti1585#20 dithranol:ab,ti811#19 pimecrolimus:ab,ti929#18 tacrolimus:ab,ti21051#17 calcineurin:ab,ti AND inhibitor:ab,ti5699#16 calcipotriol*:ab,ti1132#15 calcitriol*:ab,ti5250#14 vitamin AND d:ab,ti77198#13 elocon:ab,ti14#12 mometason*:ab,ti1170#11 dermivate:ab,ti108#10 halobetasol*:ab,ti46#9 clobetasol*:ab,ti1261#8 betamethason*:ab,ti5538#7 triamcinolon*:ab,ti7834#6 hydrocortison*:ab,ti18115#5 corticosteroid*:ab,ti11768#4 #1 AND #2 AND #3622#3 'topical drug administration'153447#2 infan* OR newborn* OR new AND born* OR perinat* OR neonat* OR 'baby' / exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors' / exp OR minors* OR 'boy' / exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child' / exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild' / exp OR 'school' / exp AND child:ab,ti OR 'school' / exp AND child*:ab,ti OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under AND age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR paediatric* OR school:ab,ti OR school*:ab,ti OR prematur* OR preterm*2727333#1 psoriasis:ab,ti41794

Database: Cochrane database

Strategy: kinderen – systemische therapie

Date limit: 2014 - 2015

Search date: 10-9-2015

Result: 0

ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees	247162
#2	"psoriasis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3678
#3	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	1913
#4	#2 or #3	3800
#5	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	204
#6	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	77754
#7	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	13443
#8	(#5 or #6 or #7) and #1 and #4	318
#9	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	2864
#10	methotrexat*:ti,ab,kw	6225

#11	MTX:ti,ab,kw	1785
#12	MeSH descriptor: [Cyclosporine] explode all trees	2198
#13	c?clospor*:ti,ab,kw	5447
#14	CSA:ti,ab,kw	1638
#15	MeSH descriptor: [Acitretin] explode all trees	61
#16	acitretin:ti,ab,kw	111
#17	MeSH descriptor: [Fumarates] explode all trees	195
#18	fumar*:ti,ab,kw	1352
#19	(monomethylfumar*):ti,ab,kw	1
#20	(dimethylfumar*):ti,ab,kw	9
#21	FAE:ti,ab,kw	8
#22	DMF:ti,ab,kw	757
#23	MMF:ti,ab,kw	948
#24	etanercept:ti,ab,kw	886
#25	infliximab:ti,ab,kw	1007
#26	ustekinumab:ti,ab,kw	155
#27	adalimumab:ti,ab,kw	826
#28	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	16148
#29	#8 and #28	37
#30	#29 Publication Year from 2014 to 2015, in Trials	0

Database: Cochrane database
Strategy: kinderen – lichttherapie
Date limit: 2008 - 2015
Search date: 14-9-2015
Result: 18

ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] this term only	1747
#2	psoriasis:ti,ab,kw	3678
#3	(#1 or #2)	3678
#4	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	204
#5	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	77754
#6	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	13443
#7	"uv-a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	408
#8	"uv-a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	62
#9	"UVB" or "UVB":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	744
#10	"phototherapy":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1593
#11	"PUVA":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	440
#12	NB UVB:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	88
#13	"laser":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10267
#14	"ultraviolet A radiation" or "ultraviolet B radiaton":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	121
#15	narrowband UVB:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	98
#16	#4 or #5 or #6	90010
#17	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	12592
#18	#3 and #16 #17	74
#19	#18 Publication Year from 2008 to 2015, in Trials	18

Database: Cochrane database
Strategy: kinderen – topicale therapie
Date limit: 2008 - 2015
Search date: 27-8-2015
Result: 12

ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] this term only	1747

#2	psoriasis:ti,ab,kw	3657	
#3	MeSH descriptor: [Administration, Topical] explode all trees	12826	
#4	MeSH descriptor: [Administration, Topical] this term only	5531	
#5	(#1 or #2) and (#3 or #4)	496	
#6	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	188	
#7	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	77687	
#8	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	13432	
#9	#6 or #7 or #8	89924	
#10	#5 and #9		150
#11	"hydrocortison":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11	
#12	corticosteroid*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10863	
#13	triamcinolone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1679	
#14	bètamethasone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1593	
#15	"mometasone":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	718	
#16	elocon:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6	
#17	clobetasol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)		420
#18	dermovate:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25	
#19	halobetasol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20	
#20	vitamin D:ti,ab,kw (Word variations have been searched)		5611
#21	calcitriol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1252	
#22	calcipotriol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	368	
#23	calcipotriene:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	63	
#24	calcineurine inhibitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)		4
#25	tacrolimus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)		2605
#26	protopic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17	
#27	pimecrolimus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	255	
#28	dithranol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	190	
#29	antralin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0	
#30	coal and tar:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	122	
#31	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	22418	
#32	#10 and #31		104
#33	#32 Publication Year from 2008 to 2015, in Trials		12

Zoekstrategie hoofdstuk 'Kwaliteit van leven en behandeltevredenheid bij psoriasis'

In- en exclusiecriteria

In	Ex
- Artikelen vanaf 2012	- Onderzoek niet op mensen
- Artikelen over psoriasis	- Niet-gevalideerde vragenlijsten
- Minstens één van de behandelde PRO's als primaire of secundaire uitkomstmaat	
- In samengestelde top 25 journals	

Een rangordening is gemaakt van journals met publicaties over dermatologie. Vervolgens is een hiërarchie gemaakt op basis van SJR (scientific journal rankings) en impactfactor. Dermatologische journals die niet publiceren over psychodermatologie zijn uit de lijst verwijderd (zoals *Lasers in dermatology*). Er is gekozen om de journals *New England Journal of Medicine* en *Lancet* wel toe te voegen aan de top 25 ondanks dat deze bladen niet zijn toegespitst op dermatologie, echter wel publicaties hebben op dit gebied en een hoge kwaliteit hebben. Dit resulteerde in de volgende top 25 journals waar de artikelen uit zijn gekozen:

1	Journal of Investigative Dermatology
2	British Journal of Dermatology
3	Journal of the American Academy of Dermatology
4	Journal of Dermatological Science
5	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology
6	Experimental Dermatology
7	JAMA Dermatology
8	American Journal of Clinical Dermatology
9	Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings
10	Clinics in Dermatology
11	Dermato-Endocrinology
12	Acta Dermato-Venereologica
13	Archives of Dermatological Research
14	BMC Dermatology
15	Contact Dermatitis
16	Skin Pharmacology and Physiology
17	Dermatologic Therapy
18	Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery
19	Journal of Dermatological Treatment
20	Journal of Dermatology
21	Dermatologic Clinics
22	New England Journal of Medicine
23	Lancet, The
24	Nature Medicine
25	Physiological Reviews

De artikelen die resulteerden uit de searches zijn vervolgens gescreend. Er is eerst per studie gekeken of er in de titel KvL of behandeltevredenheid werd genoemd. Daarna werd het abstract gescreend of KvL of behandeltevredenheid als primaire of secundaire uitkomstmaat werd genoemd. Van de geselecteerde artikelen werd vervolgens de "full tekst" gelezen.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven search:

("Psoriasis"[Mesh] OR psoriasis[tiab] OR psoriasis[tiab]) AND ("Quality of Life"[Mesh] OR QLY[tiab] OR DLQI[tiab] OR Skindex[tiab] OR SF-36[tiab] OR (quality[tiab] AND life[tiab])) AND (("2012 / 01 / 01"[PDAT] : "2016 / 12 / 31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

Search uitgevoerd op 04-03-2016

547 results

Selectie (53)

Angst & Depressie

Search depressie en angst

("Psoriasis"[Mesh] OR psoriasis[tiab] OR psoriasis[tiab]) AND ("Depression"[Mesh] OR depression[tiab] OR anxiety[tiab] OR "Anxiety"[Mesh]) AND (("2012 / 01 / 01"[PDAT] : "2016 / 12 / 31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

Search uitgevoerd op 04-03-2016

Results 131

Selectie (7)

Behandeltevredenheid

Search behandeltevredenheid

("Psoriasis"[Mesh] OR psoriasis[tiab] OR psoriasis[tiab]) AND ("Patient Satisfaction"[Mesh] OR "Patient Preference"[Mesh]) AND (("2012 / 01 / 01"[PDAT] : "2016 / 12 / 31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

Search uitgevoerd op 04-03-2016

Results: 85

Selectie (12)

Bijlage 3B: UVB-thuisbelichting: zoekstrategie + aanvullende teksten (2011)

Literatuur zoekstrategie + selectie van UVB-thuisbelichting

Relevante literatuur over UVB-thuisbelichting voor psoriasis werd gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane library, Embase en PubMed. De zoekacties plus de opbrengst (aantal artikelen) staan weergegeven in Tabel 56.

Tabel 56

Database	Datum	Nr	Zoekstrategie	Opbrengst	Totale opbrengst na ontdubbelen
PubMed	6 januari 2010	#1	psoriasis AND ultraviolet AND home	35	35
Thuisbel PubMed	6 januari 2010	#2	ultraviolet AND home AND phototherapy NOT #1	18	53
Embase	25 februari 2010	#3	ultraviolet AND home AND phototherapy OR psoriasis	43	71
Cochrane	25 februari 2010	#4	ultraviolet AND home AND phototherapy OR psoriasis	6	71

Selectie van de gevonden literatuur werd uitgevoerd met behulp van tevoren vastgestelde in- en exclusiecriteria, zie Tabel 57. Redenen van exclusie zijn per artikel beschreven en zijn zo nodig op te vragen bij het secretariaat van de NVDV. De geïnccludeerde artikelen zijn gegradueerd naar mate van bewijs, zoals beschreven in de introductie. Artikelen die niet geïnccludeerd zijn maar wel relevant zijn voor de meningsvorming komen bij de overige overwegingen aan bod.

Tabel 57

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Prospectief onderzoek	Retrospectief of dwarsdoorsnede onderzoek, casereports, studieprotocollen, surveys etc.
Systematische reviews	Narrative reviews, expert opinions, editorials etc.
Thuisbelichting met UVB	Gebruik van andere lichtbronnen (solarium, UVA, LISUP, excimer laser etc), of geen sprake van thuisbelichting
Psoriasis bij volwassenen	Geen behandeling van psoriasis, maar van andere (huid)ziekten
	Psoriasis bij kinderen
	Goeckerman regimen
	Artikel geeft geen antwoord op de uitgangsvragen

Na literatuurselectie bleven er drie prospectief uitgevoerde studies [Cameron 2002, Koek 2009, van Vloten 1993] en een systematische review [Koek 2006] over. Vanwege overlap tussen de review en de drie studies, worden in deze richtlijn uitsluitend de resultaten van de studies beschreven.

Effectiviteit van UVB-thuisbelichting

Zie hoofdtekst.

Cumulatieve dosis, bijwerkingen en ervaren veiligheid van UVB-thuisbelichting

Thuisbelichting vindt in Nederland 3-4 maal per week plaats volgens een vooraf opgesteld schema (beschikbaar bij de thuiszorginstellingen). Uit de RCT [Koek 2009] waarin de dagelijkse praktijk werd geobserveerd bleek dat de deelnemers gemiddeld 34 keer (thuis) en 29 keer (poliklinisch) belicht werden gedurende respectievelijk 11 vs. 14 weken. De gemiddelde cumulatieve dosis bij 23 belichtingen was 21 vs. 27 J/cm² (significant hoger voor poliklinische belichting) en liep op tot een totale cumulatieve dosis van 51 vs. 46 J/cm² aan het einde van de lichttherapie (niet significant verschillend tussen beide behandelgroepen). In een Schotse studie naar UVB-thuisbelichting werd thuisbelichting 3 keer per week uitgevoerd met het daar gebruikelijke poliklinische belichtingsschema. [Cameron 2002] Uit het onderzoek bleek dat degenen die door middel van thuisbelichting 'clearance' of 'MRA' bereikten, dat deden in mediaan 22,5 belichtingen met een mediane cumulatieve dosis van 10 J/cm². Dit was vergelijkbaar met beschikbare afdelingsgegevens voor poliklinische lichttherapie, waaruit bleek dat mediaan 18 belichtingen en een mediane cumulatieve dosis van 9 J/cm² nodig waren voor het bereiken van 'clearance' of 'MRA'. Degenen die een slechtere respons hadden (d.w.z. geen 'clearance' of 'MRA' bereikten), hadden meer belichtingen nodig en ontvingen daardoor een hogere cumulatieve dosis.

De RCT toont aan dat er geen verschil is tussen de behandelgroepen in het optreden van bijwerkingen. [Koek 2009] Het percentage bijwerkingen per belichting was in beide groepen bij benadering 29% (mild erytheem), 4,5% (ernstig erytheem), 8,5% (branderig gevoel) en 0,5% (blaarvorming). Het percentage patiënten dat tijdens de gehele behandeling minstens één keer een dergelijke bijwerking had meegemaakt was in beide groepen 87% (mild erytheem), 39% (ernstig erytheem), 58% (branderig gevoel) en 6% (blaarvorming). In de Schotse studie naar thuisbelichting werd erytheem graad 1, 2, 3 en 4 door respectievelijk 62%, 42%, 26% en 0% van de patiënten ontwikkeld. [Cameron 2002] Afdelingsgegevens over het optreden van deze bijwerkingen tijdens poliklinische lichttherapie werden niet gepubliceerd.

In de gerandomiseerde studie naar UVB-thuisbelichting werd patiënten gevraagd de door hen ervaren veiligheid van de behandeling aan te geven. Uit deze vraag bleek dat 32% vs. 21% van de deelnemers de lichtbehandeling als 'zeer veilig' ervoer (thuis vs. poliklinisch) en 52% vs. 63% ervoer de lichttherapie als 'veilig'. Ongeveer 16% uit beide groepen had geen oordeel, terwijl niemand de lichtbehandeling 'onveilig' of 'zeer onveilig' vond.

Overige overwegingen bij UVB-thuisbelichting

Onderzoek heeft aangetoond dat poliklinische lichtbehandeling aanzienlijk belastender is voor de patiënt dan UVB-thuisbelichting. [Koek 2009] Deze hogere 'burden' wordt deels verklaard door een grotere tijdsinvestering, maar ook aspecten van de behandelmethode (de ruimte waar de behandeling plaatsvindt, houding in/voor de cabine, de handelingen die de patiënt zelf moet uitvoeren) blijken in de thuissituatie als significant minder belastend te worden ervaren. [Koek 2009] Behalve dat thuisbelichting minder belastend is, bleek uit bovenstaand onderzoek ook dat patiënten die thuis waren belicht ook minstens even tevreden waren over het behaalde resultaat en over de snelheid van verbetering. Daarnaast werd thuisbelichting door de patiënten zelfs significant vaker als 'excellent' ervaren (42%) dan poliklinische lichttherapie (23%). [Koek 2009] Dit ondanks het feit dat de wachttijd voor thuisbelichting in drukke seizoenen soms tot ruim zes weken opliep. Desgevraagd gaf 74-80% van de patiënten aan dat de wachttijd voor thuisbelichting voor hen acceptabel of geen

enkel probleem was. Slechts 17% gaf aan de wachttijd voor thuisbelichting te lang te vinden. [Koek 2009] Meerdere publicaties hebben in het verleden gesuggereerd dat UVB-thuisbelichting voor psoriasis kosteneffectief is. [Cameron 2002, Simpson 2006, Yelverton 2008, Yentzer 2008] Twee artikelen hebben dit daadwerkelijk onderzocht: in een recent gepubliceerde economische evaluatie die uitgevoerd is naast een RCT blijkt dat UVB-thuisbelichting in Nederland, ondanks de beperkte reisafstanden, niet duurder is en bovendien kosteneffectief is in vergelijking met poliklinische belichting. [Koek 2101] De andere studie vergeleek de kosten van thuisbelichting met die van systemische therapie en PUVA voor een totale periode van dertig jaar, en concludeerde dat thuisbelichting van deze behandelingen de meest kosteneffectieve optie was. [Yelverton 2006]

Uit bovenstaande overwegingen blijkt dat de reisafstand tot het ziekenhuis of de onmogelijkheid om wekelijks meerdere malen de polikliniek te bezoeken lang niet meer de enige argumenten mogen zijn om UVB-thuisbelichting voor te schrijven. Thuisbelichting is minder belastend voor de patiënten, wordt erg gewaardeerd door de patiënten, en wordt door hen zelfs geprefereerd boven poliklinische lichtbehandeling.

Bijlage 4: Data-extractieformulier (2016)

General information	First author	
	Year	
	Intervention	
	comparison	
	Sponsorship	
Study characteristic	Number (n) randomized per group	
	Study duration [w]	
	Concurrent treatment	
	Washout phase	
Inclusion criteria	Minimal PASI	
	Age	
	Previous treatment required?	
Baseline characteristics	Age [mean / median (range / SD)]	
	PASI [mean (SD / range)]	
	DLQI [mean (SD / range)]	
	Female [%]	
	Weight [kg (SD, range)]	
Withdrawals	Number of withdrawals with ≥ 1 dose	
	Due to AE in induction therapy	
	Due to AE in long-term therapy	
Cochrane risk of bias	Sequence generation	
	Allocation concealment	
	Comment: allocation concealment	
	Comment: blinding of patients	
	Blinding of personnel and outcome	
	Incomplete outcome data	
	Selective outcome reporting	
	Other sources of bias	
	Intention to treat analysis	
<i>Results</i>		
induction: PASI response	Time of assessment [w]	
	PASI 75	
	PASI 90	
induction: mean PASI	Time of assessment [w]	
	N	
	Mean PASI [\pm SD]	
	Mean PASI reduction from BL [\pm SD]	

induction: PGA	Time of assessment [w]	
	Clear (PGA 0, PASI 100)	
	Clear / almost clear (PGA 0 / 1)	
induction: DLQI	Time of assessment [w]	
	N	
	DLQI ≤5	
	Mean DLQI [±SD]	
Time until onset of action	TOA 25 PASI 75 [w]	
	TOA 25% mean PASI [w]	
long-term: PASI response	Time of assessment [w]	
	PASI 75	
	PASI 90	
	Time of assessment [w]	
	PASI 75	
	PASI 90	
long-term: mean PASI	Time of assessment [w]	
	N	
	Mean PASI [±SD]	
	Mean PASI reduction from BL [±SD]	
long-term: PGA	Time of assessment [w]	
	Clear (PGA 0, PASI 100)	
	Clear / almost clear (PGA 0 / 1)	
long-term: DLQI	Time of assessment [w]	
	N	
	DLQI ≤5	
	mean DLQI [±SD]	
Relapse	Median time to relapse (w)	
	Relapse rate at time x	
AE induction	Time of assessment [w]	
	Number of patients with at least 1 AE	
AE long-term	Time of assessment [w]	
	Number of patients with at least 1 AE	
SAE induction	Time of assessment [w]	
	Number of patients with at least 1 SAE	
SAE long-term	Time of assessment [w]	

	Number of patients with at least 1 SAE	
Comments		

Bijlage 5: Alternatief UV-schema onafhankelijk van huidtype / MED (2011)

In dit schema wordt gestart met 200 mJ/cm², waarbij vooraf geen MED wordt bepaald en er wordt geen rekening gehouden met het huidtype van de patiënt. Vervolgens vinden er tijdens de tweede tot de vijfde belichting vrij forse dosisverhogingen plaats (50%, 40%, 30% en 20%, resp). Het principe van deze dosisverhogingen wordt al ruim 20 jaar in dermatologische centra toegepast [Iest, 1989, Blanken 2002] en is verder verwerkt in de eerdere richtlijn van de NVDV (schema's A t/ m G; 2003, herziene versie 2005; 19-26). Dit "200 mJ/cm²-schema" blijkt in de (dagelijkse) praktijk van circa tien perifere ziekenhuizen in den lande uitstekend te voldoen. Hierbij zou een hogere effectiviteit worden behaald dan bij eerdere conservatieve schema's.

In een recent onderzoek kwam naar voren dat de startdosis, gebaseerd op individuele MED bepalingen de effectiviteit van de UV-handeling niet beïnvloedt bij huidtypes I, II en III. [Dawe 2011] In tegenstelling tot zowel het "200 mJ /cm²-schema" als ook de 0-20-30% regel van Hölzle wordt er in meeste protocollen verhoogd volgens de 20-10-0% regel. [Hölzle 2003] Een startdosis van 200 mJ/cm² dient echter als laag (en dus ook veilig) te worden beschouwd. [Pathirana 2009] Er wordt daarom gepleit voor forsere dosisverhogingen, zeker in het begin van de therapie (50-40-30-20%, etc.).

Referenties

- Blanken R, Jonkman MF. Zakboek voor de Dermatoloog. 2008. Digitale uitgave: http://web.me.com/robblanken/Zakboek_voor_de_Dermatoloog/Startpagina.html
- Dawe RS, Cameron HM, Yule S, Ibbotson SH, Moseley HH, Ferguson J. A randomized comparison of methods of selecting narrowband UVB starting dose to treat chronic psoriasis. *Arch Dermatol* 2011;147(2):168-74.
- Hölzle E, Honigsmann H, Rocken M, Ghoreschi K, Lehmann P. Recommendations for phototherapy and photochemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003;1(12):985-97.
- 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(5):665-70.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl 2:1-70. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(1):117-8.

Bijlage 6: Protocol ditranol

Ditranolzalf

Ditranolzalf is ditranol in een basis van witte vaseline, vloeibare paraffine en salicylzuurpoeder. Door de vette basis is het moeilijk afwasbaar, want immers niet in water oplosbaar.

Ditranolzalf wordt op de verpleegafdeling dermatologie veel gebruikt als therapie voor uitgebreide psoriasis. Een voordeel van ditranolzalf is dat je het over het gehele lichaam aanbrengt, te beginnen in een lage concentratie, en je het vervolgens 24 uur kunt laten zitten. Het is wel aan te bevelen om het met een enkele laag tubes (tubiton of tubifast) af te dekken i.v.m. de vette basis, om het contact met meubels/kleding en eigen onbehandelde huid te voorkomen.

Ditranol geeft een bruine verkleuring van de huid en kleding. Ditranolzalf heeft een mildere werking dan de -crème.

Ditranol werkt nog lang na, zeker 48 uur. Voor de veiligheid wordt er pas om de vier dagen gestegen met de ditranolzalf, mits de huid niet rood ziet of de patiënt er last van heeft.

Startpercentage is afhankelijk van het huidtype

De verschillende percentages

Ditranolzalf:	0,01%	0,6%
	0,03%	0,8%
	0,05%	1,0%
	0,08%	1,5%
	0,1%	2%
	0,2%	3%
	0,3%	4%
	0,4%	5%

Veel hoger dan 5 procent ditranol gaan we meestal niet aangezien de werkzaamheid van de ditranol niet zo hoog is i.v.m. oxydatie van de ditranol.

Als een apotheek belt voor de samenstelling van de ditranolzalf:

Voor ditranolzalf 0,01% 200 gram:

- Ditranol 20 mg
- Salicylzuurpoeder 1 gram
- Vloeibare paraffine 4 gram
- Witte vaseline 194,98 gram

Protocol korte-contact-behandeling met ditranolcrème

- De arts en verpleegkundige bespreken samen of het hele lichaam, gedeelten of alleen de psoriasisplekken worden behandeld.
- Men smeert met ditranolcrème in opbouwend schema voor zalfpercentage en inwerktijd. Zie onderstaand schema.
- De patiënt mag ongeveer 8 uur nadat er gesmeerd is prikkeling of lichte roodheid van de huid bemerken. Dit is een gewenste reactie.
- Bij roodheid van de huid:

Versie 16-12-2011

- Is de roodheid weggetrokken op het moment dat er een dag later weer gesmeerd moet worden, dan gewoon doorgaan met de ditranol. Dan echter niet stijgen met het percentage of de tijd. Is de huid langer dan een dag rood en voelt deze warm aan dan stoppen met de ditranol tot de roodheid geheel weg is getrokken. Op deze dagen alleen een onderhoudszalf smeren twee keer per dag, of vaker.
- Weer starten met de ditranol na onderbreking van een of meerdere dagen heeft gevolgen voor het schema. Wij hanteren hierbij de volgende regels:

Als er 1 of 2 dagen gestopt is: 1 stap terug in het laatste schema. Als er 3 of 4 dagen gestopt is: 2 stappen terug in het laatste schema. Als er 5 of 6 dagen gestopt is: 3 stappen terug in het laatste schema

Een stap wil zeggen in tijd of concentratie van de ditranol.

Voorbeeld:

Laatst gebruikte concentratie was 0,2% 15 minuten

Na 2 dagen stoppen 1 stap terug in het laatste schema is dan 0,1% 45 minuten. Na 3 dagen stoppen 2 stappen terug is dan 0,1% 30 minuten.

Bij herstarten altijd weer 3 dagen hetzelfde aanhouden

Nadat de applicatietijd van de ditranolcrème verstreken is wordt de ditranol onder de douche met veel warm water verwijderd door door middel van een washandje rustig over de huid te wrijven tot er geen schuim meer af komt. Na douchen de huid geheel invetten met een onderhoudszalf.

Ditranolcrème applicatieschema:

0,05% ditranolcrème

- 3 dagen 15 minuten
- 3 dagen 30 minuten
- 3 dagen 45 minuten

0,1% ditranolcrème

- 3 dagen 15 minuten
- 3 dagen 30 minuten
- 3 dagen 45 minuten

0,2 ditranolcrème

- 3 dagen 15 minuten
- 3 dagen 30 minuten
- 3 dagen 45 minuten etc met 0,3%, 0,4%, 0,6%, 0,8%, 1% 2% 3% en 5%

In overleg met de arts kan er afgeweken worden van dit schema afhankelijk van de gevoeligheid van de huid.

- Ditranolcrème moet altijd in tubes geleverd worden i.v.m oxydatie, mag niet in potten.
- Ditranolcrème moet in de koelkast bewaard worden.
- Denk aan verkleuren van de handdoek/kleding.

Protocol behandeling psoriasis behaarde hoofd met ditranolcrème

Praktische adviezen:

- Indien scherp begrensde plekken aangedaan zijn (alleen voorhoofd, of alleen achterhoofd) hoeven alleen deze plekken gesmeerd te worden. Als er sprake is van een meer diffuus beeld, moet de hele hoofdhuid gesmeerd worden.
- Bescherm niet aangedane huid met vaseline. Vooral oren zijn er kwetsbaar!
- Nog eens nadrukkelijk aangeven dat de patiënt niet met de handen in de ogen komt. Heel vaak gebeurt dit toch onbewust.
- Gezicht en handen nog eens wassen na de behandeling, voor het geval er ditranolresten zijn achtergebleven.
- Smeer niet op plekken waar nog nooit gesmeerd is, vooral overgang behaarde achterhoofd/nek wil nog weleens verbranden.
- Als met hogere concentraties gesmeerd wordt (>1%) kan de huid erg droog worden en hierdoor gaan schilferen, wat met jeuk gepaard gaat. Peauline-olie voor de nacht opbrengen, kan dit verminderen.
- De patiënt mag zelf bepalen hoe de haren uitgewassen worden: met hoofd voorover (kans dat ditranol in het gezicht en ogen komt) of achterover (ditranol komt op het lichaam).

Schema:

- 1 Start met 0,1% gedurende 45 minuten en verhoog elke 2 dagen. Als de patiënt een warm of prikkelend gevoel ervaart (Het gevoel dat "het wat doet", dus geen pijn!): stap 2
- 2 De werkzame concentratie is bereikt, nu pas na 5 dagen verhogen. Bij de hogere concentraties (1%, 2%, 3%, 5%) mag tot maximaal 10 dagen dezelfde concentratie gesmeerd worden, mits er nog vooruitgang in zit.
- 3 Als na 3 dagen smeren met eenzelfde concentratie geen verbetering optreedt, mag de inwerktijd ook verhoogd worden naar 60 minuten.

Bij irritatie/pijn van het behaarde hoofd

-Stoppen met smeren

Herstart als de gevoeligheid verdwenen is en de patiënt er geen last meer van heeft, en verder gaan met dezelfde concentratie maar dan beginnen met 30 minuten inwerktijd (2 dagen), als dit goed gaat dan weer 45 minuten en schema vervolgen

Bij irritatie/pijn gezonde huid/ogen

-Stoppen met smeren

-Herstart als de patiënt geen last heeft en gewoon schema vervolgen -

Voorlichting geven aan de patiënt: voorzichtiger zijn

-Als patiënt voorover uitspoelt, misschien veranderen en achterover uit gaan spoelen.

Behandeling stoppen

-Als na 4 weken smeren geen duidelijke verbetering is opgetreden.

-Als psoriasis gedurende een periode van 10 dagen lijkt te verergeren, kan dan er sprake zijn van een Köbner-reactie.