

Samenvatting richtlijn Psoriasis 2017

G.E. van der Kraaij, Ph.I.Spuls (voorzitter), D.M.W. Balak, C.I.M. Busard, O.D. van Cranenburgh, Y. Chung, R.J.B. Driessen, J.J.E. van Everdingen, F. van Gaalen, M. de Groot, J.F.H. Hulshuizen, E.M.G.J. de Jong, P.M.J.H. Kemperman, W.J.A. de Kort, S. Karsch, I. Laffra, A. Lamberts, L.L.A. Lecluse, P.P.M. van Lümig, S.P. Menting, E.P. Prens, J.M.P.A. van den Reek, M.M.B. Seyger, H.B. Thio, W.R. Veldkamp, M. Wakkee

Inleiding

De Nederlandse richtlijn Psoriasis is herzien van 2015 tot 2017. De update is gebaseerd op de NVDV richtlijn Psoriasis 2011¹, de European Dermatology Forum (EDF) guideline Psoriasis 2015² en op een nieuwe search en analyse door de werkgroep.

De update heeft betrekking op de systemische behandelingen (Methotrexaat (MTX), Fumaraten, Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab) en de hoofdstukken Kinderen, Serumspiegel- en antistofbepaling en Kwaliteit van leven.

Nieuw toegevoegd zijn hoofdstukken Keuze van behandeling bij patiënten met psoriasis, Secukinumab, Apremilast, Combinatietherapie, Biosimilars, Artritis psoriatica, Vaccinatie, Zwangerschap bij biologics.

De hoofdstukken Lokale therapie, Lichttherapie, Ciclosporine, Retinoïden en Psoriasis inversa werden niet herzien en zijn ongewijzigd ten opzichte van 2011. De samenvattingen van deze hoofdstukken zijn gelijk aan het richtlijnsamenvattingenboekje uit 2015. Alleen indien strikt noodzakelijk werden er kleine wijzigingen gedaan. Deze zijn duidelijk aangegeven in de tekst.

Boven ieder hoofdstuk staat vermeld uit welk jaar (2017 of 2011) het hoofdstuk stamt.

Voor de meeste hoofdstukken werd de kwaliteit van bewijs is in kaart gebracht met de GRADE methode³, voor een aantal hoofdstukken werd nog de EBRO methode gebruikt⁴.

Deze samenvatting is bedoeld als praktische handleiding in de dagelijkse praktijk. Voor meer gedetailleerde informatie wordt verwezen naar de volledige richtlijn.

Lokale therapie (2011)

Lokale corticosteroïden

Therapie met lokale corticosteroïden wordt aanbevolen voor lichte tot ernstige chronische plaque type psoriasis. De keuze voor een bepaalde klasse corticosteroïden moet worden afgestemd op het te behandelen gebied van de huid.

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.

Combinatietherapie met calcipotriol, fotherapie of systemische behandelingen is mogelijk, waardoor het gebruik van de hoeveelheid corticosteroïden aanmerkelijk beperkt kan worden. Behandeling onder occlusie is mogelijk en vergroot het effect met een factor 5-10 maar daarmee ook de kans op ongewenste systemische effecten.

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

Calci(po)triol

Vitamine D3-analogen worden aanbevolen als lokale therapie voor chronische plaque type 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 onder andere vanwege de eenmaal daagse applicatie.

Bijwerkingen van branderig gevoel en roodheid op de plek van toepassing kunnen voorkomen, met name bij monotherapie. Bijwerkingen zoals beschreven bij corticosteroïden kunnen ook voorkomen bij het combinatiepreparaat.

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

Calcineurineremmers

Tacrolimus en pimecrolimus 1 tot 2 maal 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

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

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

De therapie moet maximaal 4-8 weken worden toegepast. Onderhouds- of lange termijn therapie 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 foterapie of andere lokale preparaten (vitamine D3-analogen en corticosteroiden) aanbevolen vanwege de hogere effectiviteit.

Koolteer

Koolteer is geen eerste keuze bij chronische plaque type psoriasis. Slechts nadat de therapeutische noodzaak is overwogen kan koolteer of pix lithanthracis al dan niet in combinatie met UVB (liever niet met PUVA) worden gebruikt. 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. UV-erytheem kan optreden bij blootstelling aan zonlicht en bij UV-behandelingen.

Lichttherapie (2011)

Lichttherapie wordt aanbevolen als inductietherapie voor matige tot ernstige chronische plaque type psoriasis. Smalspectrum UVB wordt aanbevolen als eerste keuze; (Smalband) thuis-UVB is even effectief en veilig als poliklinische UVB, terwijl thuisbelichting voor de patiënt minder belastend is. PUVA wordt aanbevolen in het geval dat UVB niet doeltreffend genoeg is (gezien de nadelen die verbonden zijn aan de psoralenen en de carcinogeniteit van PUVA). Het gebruik van excimer lasers moet worden beperkt tot de gerichte behandeling van afzonderlijke therapieresistente psoriatische plaques. Onderhoudstherapie met UV wordt sterk afgeraden aangezien het niet effectief blijkt te zijn door de optredende UV- gewenning en de kans op grotere UV-schade. Het streven is het aantal kuren te beperken tot maximaal twee per jaar. Lichttherapie is gecontra-indiceerd bij fotodermatosen/lichtgevoelige ziekten, huidmaligniteiten een hoog cumulatief aantal behandelingen (UVB 400 en PUVA 150-200). Extra voorzichtigheid met UV-therapie is geboden na of bij toekomstig gebruik van immunosuppressiva, ciclosporine in het bijzonder. Zwangerschap en borstvoeding zijn gecontra-indiceerd bij orale PUVA, voor bad PUVA is dat een relatieve contra-indicatie. Meest voorkomende bijwerkingen zijn erytheem, jeuk en hyperpigmentatie, en alleen bij orale PUVA misselijkheid. Bij gebruik van excimer laser kan blaarvorming optreden. Behandeling met lichttherapie kan leiden tot actinische schade en huidveroudering en een verhoogde kans op huidmaligniteiten, met name na (veelvuldig) PUVA behandelingen.

Keuze van behandeling bij patiënten met psoriasis (2017)

De keuze voor een bepaalde medicamenteuze behandeling voor de patiënt met psoriasis moet worden gemaakt door arts en patiënt samen ("shared decision making"). De basis waarop keuzes gemaakt kunnen worden staan in dit stuk beschreven. Dit stuk richt zich met name, maar niet exclusief op biologics. Echter, 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. Biologics en het orale immuun modulerend 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.

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

1. Patiëntgerelateerde factoren. Dit zijn o.a. leeftijd, geslacht, comedicaatie, co-morbiditeit, eerdere behandelingen, levensfase van de patiënt, zwangerschap(-swens), beroep en psychosociale ziektelast. 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.
2. Psoriasis kenmerken. Houd rekening met het type psoriasis, de ernst en locatie van de laesies, therapieresistentie en betrokkenheid van nagels en gewrichten.
3. Aspecten van de behandelingen. Hieronder vallen o.a. de toedieningswijze, toedieningsfrequentie, bijwerkingen en de effectiviteit en veiligheid op korte en lange termijn.
4. Indicatiegebied van de middelen.

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. 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 worden afgeweken.

Voor kinderen zijn biologics geregistreerd vanaf verschillende leeftijden: etanercept (vanaf 6 jaar), adalimumab (vanaf 4 jaar) en ustekinumab (vanaf 12 jaar).

5. 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. 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, voorafgaande behandelingen en behandeltevredenheid spelen hierbij een grote rol. Arts en patiënt maken gezamenlijk de keuze voor de best passende behandeling.

6. Kosten/ farmaco-economische factoren: 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

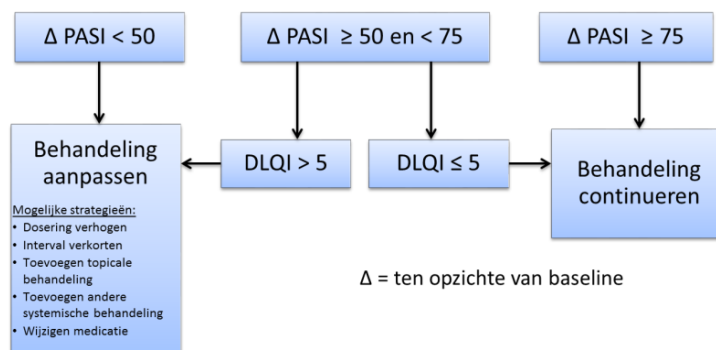
(arbeidsdeelname, voltooien opleiding, maatschappelijke inzetbaarheid, toename ziekenhuiskosten door switchen bij onvoldoende effectiviteit en bijwerkingen) laten stijgen.

Kostenbeheersing op andere manieren is gewenst. Voorbeelden hiervan zijn:

- Doelmatige inzet van topicale, licht en conventionele systemische therapieën
- Studies naar dosisvermindering van geneesmiddelen, zoals de CONDOR studie.
- Studies naar optimalisatie van combinatiebehandelingen van conventionele systemische behandelingen met biologics, zoals de OPTIMAP studie.
- Behandeling met biosimilars onder gecontroleerde omstandigheden en met goede registratie van effecten en bijwerkingen. (zie hoofdstuk biosimilars in deze richtlijn en het FMS standpunt biosimilars)⁵.

7. Behandeldoelen: Ter voorkoming van onderbehandeling is het raadzaam om bij systemische behandeling de behandeldoelen in acht te nemen zoals beschreven door Mrowietz et al ⁶:
- ≥ PASI 75 verbetering na inductie therapie: behandeling continueren
 - < PASI 50 verbetering na inductie therapie: behandeling wijzigen
 - ≥ PASI 50 en < PASI 75 verbetering na inductie therapie: behandeling continueren bij DLQI ≤ 5, en behandeling wijzigen bij DLQI > 5

Figuur 1: Behandeldoelen



Conclusie

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 blijven. Een voorkeursbeleid met rigide toepassing van één voorkeursmiddel is onwenselijk.

Indien 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.

Veel van de bovengenoemde factoren zijn per medicament overzichtelijk weergegeven in onderstaande keuzematrix.

Keuzematrix (2017)

Systemische therapie	Apremilast°	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) ⁷	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) ⁸
TOA: tijd in weken tot een 25% afname van de gemiddelde baseline PASI bereikt is	Ongeveer 2 tot 3 weken (exacte getallen niet beschikbaar) ^{7,9}	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% ¹⁰ 79% (naïef) ¹¹ 75% ¹² 75% (naïef) ¹³ 84% (niet naïef) ¹⁴	76% ¹⁰ 70% (naïef) ¹¹ 75% ¹² 68% (naïef) ¹³ 86% (niet naïef) ¹⁴	65% (naïef) ¹¹ 73% ¹² 83% (naïef) ¹³ 68% (niet naïef) ¹⁴	84% ¹⁰ 89% (naïef) ¹¹ 84% ¹² 95% (naïef) ¹³ 84% (niet naïef) ¹⁴	Niet beschikbaar
Drug survival 3 jaar **	Niet beschikbaar	54% ¹⁰ 57% ¹² 58% (naïef) ¹¹ 55% (naïef) ¹³	49% ¹⁰ 45% ¹² 40% (naïef) ¹¹ 53% (naïef) ¹³	54% ¹² 35% (naïef) ¹¹ 67% (naïef) ¹³	71% ¹⁰ 73% ¹² ; 74% (naïef) ¹¹ 87% (naïef) ¹³	Niet beschikbaar
Drug survival 5 jaar **	Niet beschikbaar	41% ¹⁰ 49% ¹² 41% (naïef) ¹³	34% ¹⁰ 34% ¹² 49% (naïef) ¹³	41% ¹² 53% (naïef) ¹³	61% ¹⁰	Niet beschikbaar
Effectiviteit op nagels	43.6% - 60.0% (wk 32) 53.5% - 64.3% (wk 52) *** ¹⁵	29.5% (wk 24) 53,8% (wk 48)*** ¹⁵	22.4% - 75.9% (wk 24) *** ¹⁵	56,3% (wk 24) 56.3% - 72,5% (wk 50) *** ¹⁵	46.5% - 48.7% (wk 24) 68.6% (wk 52) *** ¹⁵	19,1% - 46.1% (wk 12-16) *** ¹⁵
Antistofvorming: Proportie patiënten met antistoffen	nvt	8.8-49%	0-18.3%	5.4-43.6%	7% (weinig gegevens beschikbaar)	Onbekend ³
Antistofvorming: Effect op kliniek (neutraliserend of niet-neutraliserend)	Onbekend	ja (neutraliserend)	nee (niet neutraliserend)	ja (neutraliserend)	Onbekend ²	Onbekend
Teratogeniteit bij zwangerschap	Onbekend	Niet teratogeen	Niet teratogeen	Niet teratogeen	Onbekend	Onbekend

Systemische therapie	Apremilast	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 0,1,2,3,4 en daarna 1 x per 4 weken
Kosten medicatie eerste jaar behandeling (inclusief oplaaddosering volgens label) ¹⁶	2x30mg/ dag: € 11.463	40 mg/ 2 weken: €16.310	50 mg/ week: €12.888 2x50mg/ 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.

* Gegevens afkomstig uit de GRADE analyse van deze richtlijn, zie bijlage 1 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.

***Gebaseerd op de mean improvement in (een subtype) van de NAPSI (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 et al, Plos One 2015t

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)

Systemische therapieën

Tabel 1: Instructies voor gebruik

Voorafgaand aan de behandeling	
<i>Anamnese en lichamelijk onderzoek met aandacht voor:</i>	<i>bij welke medicatie:</i>
Beoordeling ziekte ernst (bij voorkeur PASI, evt BSA / PGA)	alle middelen
Beoordeling aanwezigheid van artritis	alle middelen
Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (DLQI, Skindex)	alle middelen
Actieve infectie	alle middelen
(Pre-) Maligniteiten	alle middelen
Comedicatie/interacties	alle middelen
Voorafgaande behandelingen (PUVA + ciclosporine)	alle middelen
Anticonceptie / zwangerschapswens / borstvoeding	alle middelen, zie specifieke adviezen per hoofdstuk
Vaccinatie (geen levende vaccins)	alle middelen behalve apremilast en fumaraten
Adviseer influenza vaccinatie	alle middelen
Tuberculose	alle biologics
Congestief hartfalen	TNF- α remmers
Neurologische symptomen	TNF- α remmers
Ziekte van Crohn	secukinumab
Bloeddruk	ciclosporine
Gewicht	ciclosporine, actitretine, infliximab, ustekinumab
Depressie	apremilast
<i>Aanvullend onderzoek:</i>	
Laboratoriumonderzoek	alle middelen, zie specifieke adviezen per hoofdstuk
X-thorax (uitgangsfoto in geval van MTX pneumonitis, TBC)	MTX
Zwangerschapstest	alle middelen
Uitsluiten tuberculose (mantoux/IGRA/X-thorax)	alle biologics
<i>Overig</i>	
Patiënten opnemen in een register indien aanwezig	biologics, apremilast, fumaraten, biosimilars
Zonprotectie adviezen	ciclosporine
Advies t.a.v alcohol gebruik	MTX, ciclosporine
Gynaecologische screening op baarmoederhalskanker	ciclosporine
Informeer over verhoogde gevoeligheid voor infecties	alle middelen
Tijdens de behandeling	
<i>Anamnese en lichamelijk onderzoek met aandacht voor:</i>	
Beoordeling ziekte ernst (bij voorkeur PASI, evt BSA / PGA)	alle middelen
Beoordeling aanwezigheid van artritis	alle middelen
Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (DLQI, Skindex)	alle middelen
Actieve infectie	alle middelen
Maligniteiten	alle middelen
Comedicatie/interacties	alle middelen
Anticonceptie / zwangerschapswens / borstvoeding	alle middelen, zie specifieke adviezen per hoofdstuk
Vaccinatie (geen levende vaccins)	alle middelen behalve acitretine, apremilast en fumaraten

Adviseer influenza vaccinatie	alle middelen
Tuberculose	alle biologics
Congestief hartfalen	TNF- α remmers
Neurologische symptomen	TNF- α remmers, ciclosporine, fumaraten
Toegenomen lichaamsbehaarung en gingiva verandering	ciclosporine
Gastro-intestinale symptomen	ciclosporine, MTX, fumaraten
Bloeddruk	ciclosporine
Depressie	apremilast
<i>Aanvullend onderzoek:</i>	
Laboratoriumonderzoek	Zie specifieke adviezen per hoofdstuk.
<i>Overig</i>	
Zonprotectie adviezen	Ciclosporine, acitretine
Advies t.a.v. alcohol gebruik	MTX, ciclosporine
Gynaecologische screening op baarmoederhalskanker	ciclosporine
Informeel over verhoogde gevoeligheid voor infecties	alle middelen
Na behandeling	
Anticonceptie	Zie advies per middel in verschillende hoofdstukken
Bloeddonatie pas 3 jaar na staken middel	retinoïden
Vaccinatie (geen levende vaccins). Denk ook aan evt. uitstellen van levende vaccins bij pasgeborenen van moeders die tijdens de zwangerschap immunosuppressiva gebruikten	alle middelen behalve acitretine, apremilast en fumaraten

Methotrexaat (2017)

Behandeling met MTX wordt aanbevolen als inductie therapie en als lange termijn therapie voor chronische plaque type psoriasis.

Op basis van expert-opinie wordt geadviseerd een test-dosis achterwege te laten. De startdosis is 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 een dosis ophoging 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 laboratorium controles worden uitgevoerd). Tevens adviseren we een maximum dosis van 30 mg MTX/ week.

We adviseren 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.

Op basis van expert-opinie 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.

Het routinematig bepalen van pro collageen III peptine (PIIINP) wordt niet meer geadviseerd vanwege de beperkte toegevoegde waarde bij de detectie van leverschade boven bepaling van ALAT. Naast gebruik van MTX moet worden gelet op andere risicofactoren op leverschade zoals steatosis hepatis en metabool syndroom. Monitoring volgens figuur 2 wordt aanbevolen.

Methotrexaat	
Registratie voor psoriasis	1971 (FDA) Foliumzuurantagonist, exacte werkingsmechanisme is onbekend.
Aanbevolen startdosering	Gezonde patiënten: 15 mg per week, geen testdosis aanbevolen. Oudere patiënten of patiënten met comorbiditeiten: 7.5-10 mg per week
Aanbevolen onderhoudsdosering	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 25 mg is 2.5 week ¹⁷ TOA bij 10 mg is 3.5 week ¹⁷ TOA bij MTX 7.5-25 mg is 12.2 weken. ¹⁸ (er zijn geen data over TOA bij MTX 15 mg / week)
Responspercentage na 16 weken	<i>Bij startdosering 7.5 mg/week en ophoging tot max. 25 mg/week¹⁸.</i> PASI 75 in 36% PASI 90 in 14% <i>(94% van de patiënten kreeg \geq15mg/ week op week 12)</i> <i>Bij startdosering 15 mg/week (opgehoogd naar 20 mg bij ΔPASI<25% op week 6) ¹⁹:</i> PASI 75 in 42% PASI 90 in 19% <i>(bij 25% van de patiënten is de dosis verhoogd naar 20 mg)</i>
Contra-indicaties (zie ook SmPC tekst)	Absoluut Ernstige of manifeste infecties, ernstige leverziekten, nierfalen, zwangerschapswens (zowel man als vrouw), zwangerschap, borstvoeding, alcohol abus, 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, levende vaccins, overgevoeligheid voor MTX of één van de hulpstoffen. Relatief Nier- of leveraandoeningen, hepatitis B of C in de voorgeschiedenis, relevante lab afwijkingen (m.n. nierfunctie, leverfunctie, bloedbeeld), maligniteiten in de voorgeschiedenis, medicamenteuze interacties, co morbiditeit (diabetes mellitus, obesitas), twijfelachtige instrueerbaarheid van patiënt,
Meest voorkomende bijwerkingen (zie ook SmPC tekst)	\geq 10%: Verlies van eetlust, nausea, braken, buikpijn, inflammatie en ulceratie van de slijmvliezen van mond en keel, stijging van leverenzymen (ALAT, ASAT, alkalisch fosfatase en bilirubine) 1 – 10%: Diarree, exantheem, erytheem, jeuk, pulmonale complicaties te wijten aan interstitiële alveolitis/ pneumonitis en gerelateerde sterfgevallen
Geneesmiddelen interacties (zie ook SmPC tekst)	Colchicine, ciclosporine, NSAIDs, penicilline, probenecide, salicylate, sulfonamide, chloramphenicol, co-trimoxazol, cytostatica, ethanol, pyrimethamine, sulfonamiden, barbituraten, co-trimoxazol, phenytoine, probenecide, ethanol, leflunomide, retinoïden, tetracycline
Anticonceptie (zie ook SmPC tekst)	Er is geen consensus over de aanbevolen duur van anticonceptie na het staken van de behandeling. Adviezen variëren van ten minste 3 tot ten minste 6 maanden na staken voor zowel mannen als vrouwen. Zie hoofdstuk 7.1 methotrexaat in de richtlijn.
Bijzondere overwegingen	Alcoholconsumptie, obesitas, hepatitis en diabetes mellitus geven een verhoogd risico op hepatotoxiciteit en leefstijladvies is hierbij belangrijk. Dosis aanpassing bij verminderde nierfunctie. Bij gastro-intestinale bijwerkingen kunnen subcutane injecties overwogen worden. (Tijdelijk) staken bij ernstige uitdroging door diarree en / of aanhoudend (>1dag) braken vanwege verhoogd risico op toxiciteit.

Tabel 2: Laboratoriumcontroles methotrexaat

Parameter	Voor behandeling	Na week 1-2*	Gedurende de eerste twee maanden, 1x elke 4 weken**	Daarna, elke 3 maanden
Bloedbeeld (Hb, leucocyten en differentiatie, trombocyten, erythrocyten) **	X	X	X	X
Leverenzymen (ALAT, γ GT) ***	X		X	X
Serum creatinine	X		X	X
Urinesediment	X			
Zwangerschapstest (urine of bloed)	X			
HBV/ HCV	X			
HIV****	X			
Serumalbumine****	X		X	X
X-thorax	X			

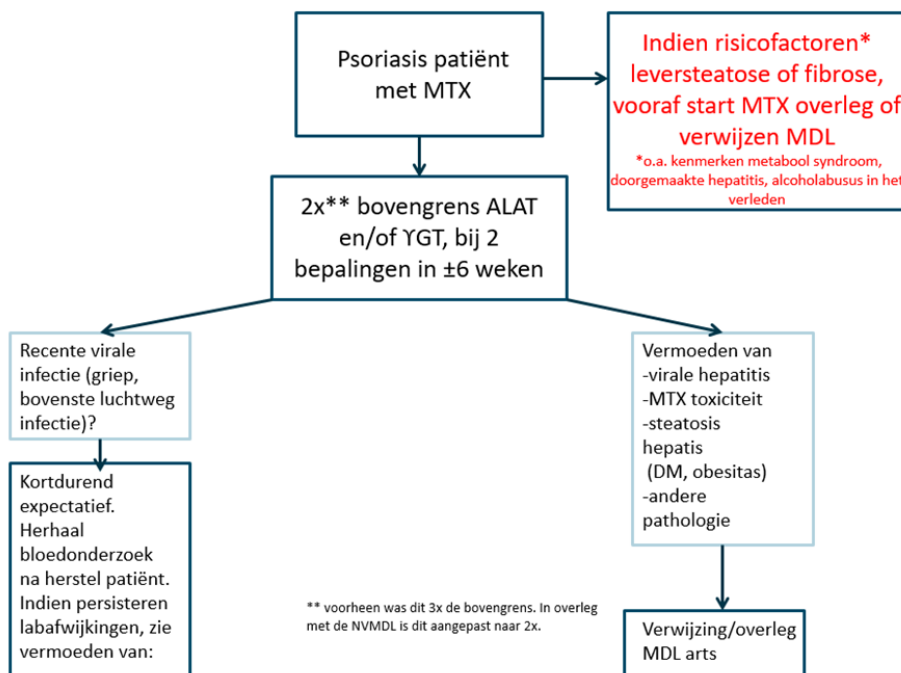
*Aanbeveling: bel of zie patiënt na de laboratoriumuitslag om te verifiëren of de dosis welke patiënt neemt correct is, en om te inventariseren of er sprake is van bijwerkingen. Bij dosisophoging wordt aanbevolen het bloedonderzoek eenmalig na 6 weken tussentijds te herhalen.

** Wanneer leukocyten $<3.0 \cdot 10^9 / L$, neutrofielen $<1.0 \cdot 10^9 / L$, trombocyten $<100 \cdot 10^9 / L$, of lever enzymen $>2x$ bovengrens normaal waardes, verminder de dosis of onderbreek de medicatie (prik opnieuw < 6 weken en volg flow chart schema 7.1.1)

*** Bij ALAT en gamma-Gt $2xULN$ verwijzen/ overleg naar/met MDL.

**** Alleen op indicatie: Niet alle testen zijn mogelijk noodzakelijk voor elke patiënt. Anamnese, risico en patiënt karakteristieken dienen ook meegewogen te worden. Aanvullende specifieke testen zijn afhankelijk van kliniek, risico's en expositie. (Serum albumine bv. bij verdenking hypoalbuminemie of bij patiënten die andere medicatie gebruiken met sterke binding aan serumalbumine)

Figuur 2: Verwijzing naar MDL bij behandeling van psoriasis met MTX



Ciclosporine (2011)

Ciclosporine wordt aanbevolen voor inductietherapie 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 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.

Ciclosporine	
Registratie voor psoriasis	1993 Ciclosporine (ciclosporine A) is een sterk waterafstotend, cyclisch polypeptide (vandaar het voorvoegsel 'cyclo' of 'ciclo') van 11 aminozuren.
Aanbevolen startdosering	2,5-3 (max. 5) mg / kg per dag (4-6 weken), bij geen verbetering stijgen naar 5mg / kg / dag.
Aanbevolen onderhoudsdosering	Dosisvermindering elke twee weken naar een onderhoudsdosering van 0,5-3 mg / kg / dag, in 2 dosis verspreid. In geval van een recidief, dosering verhogen. Maximale totale duur van de therapie: 2 jaar ²⁰
Klinisch significante respons te verwachten	N4 weken
Responspercentage	De respons is dosisafhankelijk, na 8-16 weken met 3 mg/kg per dag; PASI 75 in ongeveer 50% na 8 weken
Contra-indicaties (Zie ook SmPC tekst)	Absoluut 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 comedicaatie, vaccinatie levende vaccins, jicht. Relatief Voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA > 1000 J/cm ² of 150-200 behandelingen), voorafgaand langdurige behandeling met methotrexaat, psoriasis veroorzaakt door een ernstige infectie of geneesmiddelen (bèta-blokkers, lithium, anti-malaria middelen), leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkaliëmie, convulsies/epilepsie, onvoldoende effectiviteit in het verleden, polymedicatie (onder andere bij HIV). Gelijktijdige behandeling met nefrotxische geneesmiddelen, andere systemische immunosuppressiva, fotherapie, 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 ricinusolie preparaten
Meest voorkomende bijwerkingen (zie ook SmPC tekst)	1 – 10%: Nierinsufficiëntie (dosisafhankelijk), irreversibele nierschade (langdurige therapie), hypertensie; gingivahyperplasie, reversibele maag-darm klachten (dosisafhankelijk), tremor, vermoeidheid, hoofdpijn, branderig gevoel in handen en voeten, reversibel hyperlipidemieën (vooral in combinatie met systemische corticosteroïden), hypertrichose, gestoorde leverfuncties
Geneesmiddeleninteracties (zie ook SmPC tekst)	Veel verschillende interacties; zie SmPC tekst
Anticonceptie (zie ook SmPC tekst)	Aan vrouwen in de vruchtbare levensfase wordt anticonceptie geadviseerd.
Bijzondere overwegingen	Verhoogd risico op lymfoproliferatieve ziekten bij transplantatiepatiënten. Verhoogd risico op plaveiselcelcarcinoom bij psoriasispatiënten na fotochemotherapie ²¹ Vermijden overmatige zonblootstelling Controleer bloeddruk

Tabel 3: Laboratoriumcontroles ciclosporine

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

* Erythrocyten, leukocyten, trombocyten

** Transaminasen, AF, gammaGT, bilirubine, LDH, albumine

*** Natrium, kalium

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

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

Retinoïden (2011)

Acitretine wordt aanbevolen voor inductietherapie voor matige tot ernstige psoriasis. Indien na 10 tot 16 weken de inductietherapie als succesvol wordt beschouwd, kan onderhoudstherapie worden overwogen met de laagste effectieve dosis.

Acitretine wordt niet aangeraden als eerste keus 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. Dubbele anticonceptie wordt geadviseerd tot 3 jaar* na staken van het middel. **Dit advies is gewijzigd t.o.v. de richtlijn Psoriasis 2011¹, waarin 2 jaar geadviseerd werd.*

Retinoïden	
Registratie voor psoriasis.	1992 (Duitsland) Acitretine is een synthetisch aromatisch analogon van retinoïnezuur, een afgeleide van vitamine A. Normaliseert de epidermale cel proliferatie, differentiatie en verhoorning. Het werkingsmechanisme is nog niet opgehelderd.
Aanbevolen startdosering	0,3-0,5 mg/ kg / dag gedurende 4 weken; vervolgens 0,5-0,8 mg / kg / dag
Aanbevolen onderhoudsdosering	Individuele dosis afhankelijk van respons en tolerantie
Klinisch significante respons te verwachten	Na 4-8 weken
Responspercentage	Sterk variërend en dosisafhankelijk, geen eenduidige informatie mogelijk; partiële remissie (PASI 75) bij 25-75% van de patiënten (30-40 mg / dag) *
Contra-indicaties (zie ook SmPC tekst)	Absoluut Nier- en leverschade; kinderwens bij vrouwelijke patiënten; met retinoïden interacterende comediatie; hepatotoxische comediatie; zwangerschap; lactatie; alcoholmisbruik; bloeddonatie Relatief Alcoholgebruik, hepatitis (wijziging gemaakt in herziening 2017), diabetes mellitus, dragen van contactlenzen, kinderleeftijd, voorgeschiedenis van pancreatitis, hyperlipidemie (vooral hypertriglyceridemie) en medicamenteus behandelde hyperlipidemie, arteriosclerose.

Retinoïden	
Meest voorkomende bijwerkingen (zie ook SmPC tekst)	<p>≥10%: droge slijmvliezen (van ogen, neus en mond), mucositis, cheilitis, neusbloeding, rinitis, intolerantie voor contactlenzen. Dorst. Jeuk, afschilfering van de huid (over het hele lichaam en vooral op de handpalmen en voetzolen), alopecia. Verhoging ASAT, ALAT en alkalische fosfatase (AF). Bij risicopatiënten, bij hoge dosering en bij langdurige behandeling verhoging van serum-triglyceriden en -cholesterol.</p> <p>1-10%: stomatitis, misselijkheid, braken, diarree, buikpijn. Fragiele huid, plakkerige huid, erytheem, dermatitis, abnormale haartextuur, brosse nagels, ontsteking van het nagelbed. Hoofdpijn. Perifeer oedeem. Gewrichtspijn, spierpijn.</p>
Geneesmiddeleninteracties (Zie ook SmPC tekst)	Fenytoïne, tetracyclines, methotrexaat, alcohol, mini-pil, lipiden verlagende middelen
Anticonceptie (zie ook SmPC tekst)	Anticonceptie vrouwen: tijdens en tot 3 jaar** na staken van de behandeling. Dubbele anticonceptie vanwege zeer teratogene eigenschappen.
Bijzondere overwegingen	Patiënten mogen geen bloed doneren tot 3 jaar** na staken van de behandeling

* Analyse richtlijn **dit advies is gewijzigd t.o.v. de richtlijn 2011

Tabel 4: Laboratoriumcontroles retinoïden

Parameter	Vóór behandeling	Periode in weken				
		2	4	8	12	16
Bloedbeeld*	x			x		x
Leverenzymen**	x	x	x	x		x
Serum creatinine	x					
Zwangerschapstest	x	Maandelijks tijdens behandeling				
Nuchtere bloedsuiker	x					
Triglyceriden, cholesterol, HDL	x		x			x

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

* Hb, Ht, leukocyten, trombocyten

** ASAT, ALAT, AF, γ GT.

Fumaraten (2017)

Fumaraten worden aanbevolen als inductie-behandeling voor psoriasis. In Nederland wordt voornamelijk gebruik gemaakt van magistraal bereide fumarat-preparaten die DMF en calcium-MEF bevatten (samengestelde fumaraten, gelijkend op Fumaderm®) of alleen DMF (mono-preparaten), bevatten.

Fumaraten worden aanbevolen als lange termijn onderhoudsbehandeling voor psoriasis. Het lange termijn veiligheidsprofiel 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 flushing klachten.

Het wordt aanbevolen om fumaraten te starten volgens een doseringsschema, zoals tabel 6 waarbij de dosering geleidelijk opgehoogd wordt.

Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met fumaraten regelmatig laboratoriumcontroles uit te voeren zoals vermeld in het schema (Tabel 5). In geval van een leukocyten-aantal $< 3000/\mu\text{l}$ (is gelijk aan $3.0 \times 10^9/\text{L}$) of een lymfocyten-aantal $< 500/\mu\text{l}$ (is gelijk aan $0.5 \times 10^9/\text{L}$) wordt aanbevolen de fumarat-behandeling voortijdig te staken.

In geval van een lymfocyten-aantal < 700/µl (is gelijk aan $0.7 \times 10^9/L$) wordt geadviseerd de fumarat-dosering te halveren voor 2-4 weken; indien het lymfocyten-aantal persistent daalt < 700/µl, dient de fumarat-behandeling gestopt te worden.

De incidentie van progressieve multifocale leuko-encefalopathie tijdens fumaraten-behandeling 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.

Fumaraten	
Registratie voor psoriasis	1994 (Duitsland); in Nederland niet geregistreerd voor psoriasis, inmiddels wel voor Multipole Sclerose. Fumaraten zijn ester derivaten van fumaarzuur.
Aanbevolen startdosering	Zie opbouwschema (Tabel 6)
Aanbevolen onderhoudsdosering	Individueel te bepalen
TOA: tijd tot 25% van de patiënten een PASI 75 respons bereikt	Na 4 weken*
Responspercentage na 16 weken	PASI 75 in 39%*
Contra-indicaties (Zie ook SmPC tekst)	Absoluut 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. Relatief Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva of geneesmiddelen met een bekende potentiële nefrotoxiciteit, hematologische aandoeningen
Meest voorkomende bijwerkingen (zie ook SmPC tekst)	≥ 10%: lymfopenie, leukopenie, diarree, flushing, misselijkheid, buikpijn 1-10%: eosinofilie, leukocytose, verminderde eetlust, hoofdpijn, paresthesie, braken, dyspepsie, constipatie, flatulentie, erytheem, branderig gevoel van de huid, moeheid, wam aanvoelen, verhoogde leverenzymen.
Geneesmiddelen interacties (zie ook SmPC tekst)	Geneesmiddelen met een bekende potentiële nefrotoxiciteit
Anticonceptie (zie ook SmPC tekst)	Anticonceptie vrouwen: tijdens en tot 2 weken na staken van de behandeling. Anticonceptie mannen: geen specifieke maatregelen.
Bijzondere overwegingen	Zie tabel 7.4.4 in de richtlijn Psoriasis voor een overzicht van in Nederland beschikbare fumarat-preparaten

* GRADE analyse richtlijn

Tabel 5: Laboratoriumcontroles fumaraten

Parameter	Voor behandeling	Elke 4 weken van maand 1 tot maand 4	Daarna iedere 3 maanden
Bloedbeeld*	X	X	X
Leverenzymen (ALAT, γGT)	X	X	X
Serum creatinine	X	X	X
Urinesediment	X	X	X
Zwangerschapstest	X		

Niet alle laboratoriumcontroles hoeven noodzakelijk te zijn voor alle patiënten. De medische voorgeschiedenis, risico blootstelling 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.

* Hb, Ht, leukocyten, leukocyten differentiatie, trombocyten

Tabel 6: 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
Week 9	-	2-2-2

Apremilast (2017)

Apremilast kan overwogen worden als inductie therapie en als onderhoudsbehandeling voor chronische plaque type psoriasis. Er zijn relatief weinig gegevens beschikbaar over de veiligheid op langere termijn.

Apremilast	
Registratie voor psoriasis	Januari 2015 (EMA) Apremilast is een orale, kleinmoleculaire remmer van fosfodiësterase-4 (PDE4)
Aanbevolen startdosering	Zie tabel 8 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% ** PASI 90 in 9% **
Contra-indicaties (Zie ook SmPC tekst)	Absoluut Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen, zwangerschap, borstvoeding, bepaalde stofwisselingsziekten (zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie). Relatief Ernstig verminderde nierfunctie (dosisaanpassing), ondergewicht, levend verzwakte vaccins, depressie en/of angststoornis, comediatie (sterke inductoren van CYP3A4-enzym)
Meest voorkomende bijwerkingen (zie ook SmPC tekst)	\geq 10 % Misselijkheid en diarree (verdwijnen doorgaans binnen 4 weken), gewichtsvermindering. 1-10% Braken, dyspepsie, gastro-oesofageale refluxziekte, buikpijn, frequente stoelgang. Verminderde eetlust. Bovenste luchtweginfectie (zoals nasofaryngitis), bronchitis, hoesten. Rugpijn. Vermoeidheid. Slapeloosheid, (spannings)hoofdpijn, migraine. Depressie.
Geneesmiddelen interacties (zie ook SmPC tekst)	Sterke inductoren van het CYP3A4-enzym (bijv. rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid)
Anticonceptie (Zie ook SmPC tekst)	Anticonceptie vrouwen: tijdens en tot 28 dagen weken na staken van de behandeling. Anticonceptie mannen: tijdens en tot 28 dagen weken na staken van de behandeling (bij gebrek aan data).
Bijzondere overwegingen	Dosisaanpassing bij verminderde nierfunctie.

	Geassocieerd met een verhoogd risico op psychische stoornissen zoals slapeloosheid en depressie. Er zijn gevallen gezien van zelfmoordgedachten en -gedrag, waaronder zelfmoord, bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van depressie.
--	--

* O.b.v. figuur 4a Papp et al. 2015 ⁷, geen exacte getallen beschikbaar

** GRADE analyse richtlijn.

Tabel 7: Laboratoriumcontroles apremilast

Parameter	Voor behandeling	Daarna alleen op indicatie
Bloedbeeld*	X	
Leverenzymen (ALAT, γGT)	X	
Serum creatinine	X	
Zwangerschapstest	X	
Optioneel: Hepatitis B, C en HIV **	X	

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

*Hb, Ht, leukocyten, leukocyten differentiatie, trombocyten

** Optioneel: Er zijn te weinig gegevens om een definitief advies te geven.

Tabel 8: Dosering apremilast

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) wordt apremilast 30 mg eenmaal daags aanbevolen.

Adalimumab (2017)

Behandeling met adalimumab wordt aanbevolen als inductietherapie en als onderhoudsbehandeling voor chronische plaque type psoriasis.

Het verhogen van de dosis adalimumab van 40 mg 1x per 2 weken naar 40 mg 1x per week kan overwogen worden bij patiënten met onvoldoende respons op adalimumab 40 mg 1x per 2 weken. Dit is een dosering volgens de labelwijziging d.d. 19 november 2015, houd rekening met bijbehorende extra kosten.

Adalimumab	
Registratie voor psoriasis	December 2007 (EMA) Adalimumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan TNF en de biologische werking van TNF neutraliseert
Aanbevolen startdosering	Oplaaddosis: 80 mg subcutaan, week 0.
Aanbevolen onderhoudsdosering	Start in week 1 met 40 mg subcutaan eenmaal per twee weken*
TOA: tijd tot 25% van de patiënten een PASI 75 respons bereikt	4 - 5weken ²²
Responspercentage na 16 weken	PASI 75 in 71% ** PASI 90 in 46% **
Contra-indicaties (Zie ook SmPC tekst)	Absoluut 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. Relatief

	Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva, hepatitis B en C (overleg met hepatoloog), HIV, latente tuberculose, voorgeschiedenis van terugkerende of ernstige infecties, gelokaliseerde infecties, onderliggende aandoeningen die een verhoogde kans geven op infecties, psoriasis patiënten met bijkomende systemische lupus erythematosus of multiple sclerose, PUVA > 200 behandelingen (vooral indien gevolgd door ciclosporine gebruik), maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen.
Meest voorkomende bijwerkingen (zie ook SmPC tekst)	<p>≥ 10%: luchtweginfecties (waaronder lagere en hogere luchtweginfecties; zoals. pneumonie, sinusitis, faryngitis, nasofaryngitis en virale herpes pneumonie). Hoofdpijn. Buikpijn, misselijkheid en braken. (Schilferende) huiduitslag. Spierpijn. Leukopenie (waaronder neutropenie en agranulocytose), anemie. Verhoogde lipiden, stijging van leverenzymwaarden. Reacties op de injectieplaats.</p> <p>1-10%: systemische infecties, intestinale infecties huid- en onderhuidinfecties oorontstekingen, orale infecties, genitale infecties, urineweginfecties schimmelinfecties, gewrichtsinfecties. Benigne neoplasma, huidkanker (met uitzondering van melanoom) wel bv. basaalcelcarcinoom en epitheelcelcarcinoom. Trombocytopenie, leukocytose. Hypersensitiviteit, allergieën. Dehydratie, hypokaliëmie, verhoogde waarden urinezuur, afwijkende waarde natrium in bloed, hypocalciëmie, hyperglykemie, hypofosfatemie. Stemningswisselingen, angst, slapeloosheid. Paresthesieën, migraine, zenuwwortelcompressie. Visusstoornis, conjunctivitis, blefaritis, oogzwelling. Draaiduizeligheid. Tachycardie. Hypertensie, blozen. Hoesten, astma, dyspneu. Maag-darmbloeding, dyspepsie, reflux-oesofagitis, siccasyndroom. Recidief of verergering psoriasis, jeuk, urticaria, blauwe plekken, dermatitis, breken van de nagels, overmatig zweten, alopecia. Spierspasmen. Hematurie, gestoorde nierfunctie. Pijn op de borst, oedeem, koorts. Stollings- en bloedingsstoornissen, positieve test op auto-antilichamen, verhoogde waarden lactaatdehydrogenase in het bloed.</p>
Geneesmiddelen interacties (zie ook SmPC tekst)	Andere immunosuppressiva, PUVA (huidkankerrisico).
Anticonceptie (zie ook SmPC tekst)	Anticonceptie vrouwen: tijdens en ten minste 5 maanden na staken van de behandeling. Anticonceptie mannen: geen specifieke maatregelen. (beperkte data),
Bijzondere overwegingen	Antistofvorming kan optreden ²³

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

** GRADE analyse richtlijn

Tabel 9: Laboratoriumcontroles adalimumab

Parameter	Tijd in maanden	
	Voorafgaand aan behandeling	Elke 3-6 maanden tijdens behandeling
Bloedbeeld	X	X
Lever enzymen (ALAT, γGT))	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.

* Hb, Ht, leukocyten, leukocyten differentiatie, trombocyten

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

Etanercept (2017)

Etanercept wordt aanbevolen als inductietherapie voor chronische plaque type psoriasis.

Een startdosering van etanercept 50 mg twee keer per week kan overwogen worden boven 50 mg een keer per week. Houd rekening met bijbehorende extra kosten.

Etanercept wordt aanbevolen als lange termijn therapie voor chronische plaque type psoriasis. De bijwerkingen op lange termijn zijn vergelijkbaar met inductietherapie.

Een onderhoudsdosering van 50 mg twee keer per week kan overwogen worden als lange termijn therapie boven 50 mg een keer per week.

Etanercept	
Registratie voor psoriasis	September 2004 (EMA) Etanercept is een humaan Tumor Necrosis Factor-receptor p 75 Fc fusie-eiwit, dat zich specifiek en met grote affiniteit bindt aan TNF- α en lymfotoxine, waardoor de biologische activiteit van TNF wordt geremd en een door TNF gemedieerde cellulaire respons wordt voorkomen
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 - 10 weken * 2 x 50 mg / week: 6 -7 weken *
Responspercentage na 16 weken	PASI 75 in 46% ** PASI 90 in 21% **
Contra-indicaties (zie ook SmPC tekst)	Absoluut 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), levende vaccins. Relatief 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 (gebruik antivirale geneesmiddelen)(Overleg met hepatoloog), Congestief hartfalen (NYHA klasse I of II), demyeliniserende ziekten, maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen.
Meest voorkomende bijwerkingen (zie ook SmPC tekst)	> 10% : infecties, m.n. bovenste luchtweginfectie (meestal verkoudheid en sinusitis), cystitis, huidinfectie, urticaria. Reacties op injectieplaats, deze zijn meestal mild (bloeding, hematoom, erytheem en/of jeuk, pijn of zwelling) en komen vooral in de eerste maand voor, daarna minder vaak; gemiddelde duur drie tot vijf dagen. 1-10% : allergische reacties, jeuk, koorts.
Geneesmiddelen interacties (zie ook SmPC tekst)	Andere immunosuppressiva, PUVA (huidkankerrisico)
Anticonceptie (zie ook SmPC tekst)	Anticonceptie vrouwen: tijdens en tot 3 weken na staken van de behandeling. Als behandeling tijdens zwangerschap noodzakelijk is en de voordelen opwegen tegen de nadelen kan een behandeling met etanercept overwogen worden, zie hoofdstuk zwangerschap. Anticonceptie mannen: geen specifieke maatregelen. (beperkte data).
Bijzondere overwegingen	Beschikbaarheid van biosimilars (Benepali, Erelzi)

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

**GRADE analyse richtlijn

Tabel 10: 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	

*Hb, Ht, leukocyten, leukocyten differentiatie, trombocyten

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

Infliximab (2017)

Behandeling met infliximab wordt aanbevolen als inductie therapie voor chronische plaque type psoriasis in een dosering van 5 mg / kg in week 0, 2 en 6.

Infliximab wordt aanbevolen als onderhoudsbehandeling elke 8 weken (met tenminste 4 weken tussen 2 giften).

Infliximab	
Registratie voor psoriasis	September 2005 (EMA) Infliximab is een monokonaal antilichaam en behoort tot de zogenoemde TNF- α antagonisten. Het bindt met hoge affiniteit en specificiteit aan TNF- α en heeft ook meerdere bindingsplaatsen voor TNF- α .
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 A.5 van de richtlijn)
Responspercentage na 10 weken	PASI 75 in 80% * PASI 90 in 58 % *
Contra-indicaties (zie ook SmPC tekst)	Absoluut 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), levende vaccins, zwangerschap / lactatie. Relatief Gelijktijdig behandeling met immunosuppressiva, chronische hepatitis B en C (overleg met hepatoloog), latente TBC, HIV, voorgeschiedenis van terugkerende of ernstige infecties, gelokaliseerde infecties, onderliggende aandoeningen die een verhoogde kans geven of infecties, demyeliniserende aandoeningen en SLE, PUVA > 200 behandelingen (vooral indien reeds ciclosporine is gegeven nadien) maligniteiten of lymfoproliferatieve aandoening, lever- en galwegaandoeningen.
Meest voorkomende bijwerkingen (zie ook SmPC tekst)	$\geq 10\%$: Infusie reacties, virale infecties (influenza, Herpesvirus infecties), hoofdpijn (EDF guideline psoriasis 2015) 1-10%: Bacteriële infecties (sepsis, cellulitis), flush, pruritus, urticaria, koorts, transaminase stijging, duizeligheid, hypotensie, hypertensie (EDF-guideline psoriasis 2015)
Geneesmiddelen interacties (zie ook SmPC tekst)	Andere immunosuppressiva, PUVA (huidkankerrisico)
Anticonceptie (zie ook SmPC tekst)	Anticonceptie vrouwen: tijdens en tot ten minste 6 maanden na staken van de behandeling.

	Anticonceptie mannen: geen specifieke maatregelen. (beperkte data).
Bijzondere overwegingen	Beschikbaarheid van biosimilars (Remimsa, Inflectra, Flixabi) Mogelijk optreden van antistofvorming

*GRADE-analyse richtlijn

Tabel 11: Laboratoriumcontroles infliximab

Parameter	Vóór behandeling	Daarna voorafgaand aan elke infusie
Bloedbeeld*	X	X
Bezinking (BSE)	X	X
Leverenzymen (ALAT, γ GT)	X	X
Serum creatinine	X	X
Urinesediment	X	
Zwangerschapstest	X	
CRP	X	
HBV / HCV	X	
HIV	X	
TBC	X	
Antinucleaire antistoffen (ANA)**	X	

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

*Hb, Ht, leukocyten, leukocyten differentiatie, trombocyten

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

Secukinumab (2017)

Behandeling met secukinumab wordt aanbevolen als inductie therapie voor chronische plaque type psoriasis.

Behandeling met secukinumab 300 mg wordt aanbevolen boven secukinumab 150 mg als inductie therapie 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

Secukinumab	
Registratie voor psoriasis	Januari 2015 (EMA) 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.
Aanbevolen startdosering	Oplaaddosis: 300 mg 1x per week in week 0, 1, 2 en 3
Aanbevolen onderhoudsdosering	300 mg 1x per maand te beginnen in week 4
TOA: tijd tot 25% van de patiënten een PASI 75 respons bereikt	Ongeveer 3 - 4 weken. *
Responspercentage na 12 weken	PASI 75 in 80% ** PASI 90 in 57% **
Contra-indicaties (zie ook SmPC tekst)	Absoluut 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.

	Relatief Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva, latente TBC, chronische hepatitis B en C infectie (overleg met hepatoloog), HIV, PUVA > 200 behandelingen, ziekte van Crohn (i.v.m. gerapporteerde ernstige exacerbaties), verminderde nier- of leverfunctie (secukinumab is hierbij niet onderzocht), maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen.
Meest voorkomende bijwerkingen (zie ook SmPC tekst)	≥ 10%: Bovenste luchtweginfecties (nasofaryngitis, rhinitis) 1-10%: Herpes simplex infecties, diarree, urticaria en rhinorroe
Geneesmiddelen interacties (zie ook SmPC tekst)	Combinatie met immunosuppressiva en lichttherapie is niet onderzocht. Beïnvloeding van het CYP450-enzymstelsel.
Anticonceptie (zie ook SmPC tekst)	Anticonceptie vrouwen: tijdens en tot ten minste 20 weken na staken van de behandeling. Anticonceptie mannen: tijdens behandeling (bij gebrek aan data)
Bijzondere overwegingen	Beperkte gegevens over de lange termijn

* O.b.v. figuur in Langley et al. 2014⁸, er zijn geen exacte getallen bekend.

** GRADE analyse richtlijn

Tabel 12: Laboratoriumcontroles secukinumab

Parameter	Tijd in maanden	
	Voorafgaand aan behandeling	Elke 3-6 maanden tijdens behandeling
Bloedbeeld*	X	X
Lever enzymen (ALAT, γGT)	X	X
Serum kreatinine	X	X
Urine sediment	X	
Zwangerschapstest	X	
CRP	X	
HBV / HCV	X	
HIV	X	
TBC	X	

Niet alle testen zijn nodig voor alle patiënten. Medische voorgeschiedenis, risico expositie en patiënt kenmerken 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.

* Hb, Ht, leukocyten, leukocyten differentiatie, trombocyten

Ustekinumab (2017)

Behandeling met ustekinumab wordt aanbevolen als inductie therapie voor chronische plaque type psoriasis.

Ustekinumab 45mg wordt ter overweging gegeven voor patiënten ≤ 100kg.

Ustekinumab 90mg wordt ter overweging gegeven voor patiënten > 100kg.

Op basis van expert opinion wordt ustekinumab aanbevolen als onderhoudsbehandeling bij patiënten met chronische plaque type psoriasis gedurende ten minste 5jaar. Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over de effectiviteit op langere termijn.

Het lange termijn veiligheidsprofiel van ustekinumab over een termijn van 5 jaar blijkt uit aanvullende literatuur niet evident af te wijken van die van 1 jaar. Ustekinumab lijkt daarom ook relatief veilig op langere termijn.

Ustekinumab	
Registratie voor psoriasis	16 januari 2009 (EMA) Ustekinumab is een biologic welke bestaat uit een volledig humaan IgG1k monoclaal antilichaam tegen interleukine (IL)-12 / 23.

Aanbevolen startdosering	week 0 en week 4 45 mg subcutaan bij gewicht ≤ 100kg 90 mg subcutaan bij gewicht > 100kg
Aanbevolen onderhoudsdosering	45 mg subcutaan om de 12 weken bij gewicht ≤ 100kg* 90 mg subcutaan om de 12 weken bij gewicht > 100kg*
TOA: tijd tot 25% van de patiënten een PASI 75 respons bereikt	na 5 weken**
Responspercentage na 16 weken	PASI 75 in 70%** PASI 90 in 46%**
Contra-indicaties (zie ook SmPC tekst)	Absoluut 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. Relatief Gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva, latente TBC, chronische hepatitis B en C (overleg met hepatoloog), HIV, PUVA > 200 behandelingen, maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen.
Meest voorkomende bijwerkingen (zie ook SmPC tekst)	≥ 10%: geen 1-10%: Dentale infecties, bovenste luchtweginfecties, nasofaryngitis, duizeligheid, hoofdpijn, orofaryngeale pijn, diarree, misselijkheid, rugpijn, myalgia, arthralgia, moeheid, roodheid of pijn op de injectieplaats, pruritus
Geneesmiddelen interacties (zie ook SmPC tekst)	Combinatie met immunosuppressiva en lichttherapie is niet onderzocht. Combinatie met methotrexaat heeft geen invloed op de veiligheid en effectiviteit bij patiënten met PsA.
Anticonceptie (zie ook SmPC tekst)	Anticonceptie vrouwen: tijdens en tot ten minste 15 weken na staken van de behandeling. Anticonceptie mannen: tijdens behandeling (bij gebrek aan data)
Bijzondere overwegingen	

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

** GRADE analyse richtlijn

Tabel 13: Laboratoriumcontroles ustekinumab

Parameter	Tijd in maanden	
	Voorafgaand aan behandeling	Elke 3-6 maanden tijdens behandeling
Bloedbeeld*	X	X
Lever enzymen (ALAT, γGT)	X	X
Serum kreatinine	X	X
Urine sediment	X	
Zwangerschapstest	X	
CRP	X	
HBV / HCV	X	
HIV	X	
TBC	X	

Niet alle testen zijn nodig voor alle patiënten. Medische voorgeschiedenis, risico expositie en patiënt kenmerken 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 3 maanden lab controle worden verricht.

* Hb, Ht, leukocyten, leukocyten differentiatie, trombocyten

Combinatie therapie (2017)

Het voorschrijven van systemische combinatie behandelingen 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.

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.

Biologics of methotrexaat in combinatie met UV-B wordt niet aanbevolen als onderhoudsbehandeling bij patiënten met chronische plaque type psoriasis, vanwege het ontbreken van data over de veiligheid.

Behandeling met adalimumab, infliximab, ustekinumab of secukinumab in combinatie met methotrexaat kan overwogen worden bij de behandeling van therapieresistente psoriasis patiënten.

Serumspiegel- en antistofbepaling bij biologics voor psoriasis in de dermatologische dagelijkse praktijk (2017)

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.

Biosimilars (2017)

Voor infliximab zijn de biosimilars Remsima[®], Inflectra[®] en Flixabi[®] beschikbaar, voor etanercept zijn de biosimilars Benepali[®] en Erelzi[®] goedgekeurd .

Er zijn geen bezwaren om bij een nieuw te starten geneesmiddel de geregistreerde biosimilar te geven. Het wordt geadviseerd patiënten op te nemen in de register, om de effectiviteit en veiligheid te monitoren.

Substitutie van een biologic door een (andere) biosimilar bij goed responderende patiënten wordt niet aanbevolen.

De beslissing om deze groep patiënten te laten switchen naar een biosimilar is voorbehouden aan de behandelend arts in samenspraak met de patiënt. Terughoudendheid is op zijn plaats omdat er zeer beperkte veiligheids- en effectiviteitsdata beschikbaar zijn, met name geen lange termijn data die van groot belang zijn bij behandeling van een patiënt met een chronische ziekte.

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.

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.

Er wordt tevens verwezen naar het Standpunt Biosimilars van de Federatie van Medisch Specialisten (FMS):

<http://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/Standpunt%20biosimilars%20herzien%20oktober%202015.pdf>

Artritis psoriatica (2017)

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

Voor het systematisch screenen van patiënten kan met in acht neming 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 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. Het routinematig aanvragen van aanvullend onderzoek voorafgaand aan verwijzing naar een reumatoloog wordt ontraden.

NSAIDS worden aanbevolen als eerste medicamenteuze behandeling van PsA.

Tuberculose screening (2017)

Sinds 2016 wordt door de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), in samenwerking met anderen gewerkt aan een richtlijn aangaande tuberculose en TNF- α blokkerende therapie.

Tot die tijd wordt verwezen naar het NVALT Statement Tuberculose en TNF-blokkerende therapie 2014 (kopieer en plak de URL in uw browser).

<https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/overige-relevante-documenten//Overige%20relevante%20documenten/NVALT-Statement-Tuberculose-en-TNF-a-blokkerende-therapie%20April%202014.pdf>

Daarnaast wordt verwezen naar het hoofdstuk Tuberculosis (TB) screening before and during biologic treatment uit de EDF guideline psoriasis 2015.

<http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous>

- In lijn met bovenstaande documenten is het advies voornamelijk om screening te laten bestaan uit: Anamnese; met aandacht voor risico op tuberculose.
- Lichamelijk onderzoek
- X-thorax
- Mantoux test en IGRA

Vaccinaties (2017)

Het geven van levende vaccins wordt afgeraden tijdens gebruik immunosuppressiva. 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 (levende) 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 levende vaccins). Gewone vaccins dienen bij voorkeur vóór start immunosuppressiva toegediend te worden.

Na een levend vaccin, dient ten minste 4 weken gewacht te worden met (her)start immunosuppressieve medicatie.

Pas op met levende vaccinaties bij baby's/pasgeborenen van moeder met immunosuppressiva. Mogelijk moet er langer gewacht worden voordat een pasgeborene levende vaccins mag ontvangen.

Eind 2017 komt vanuit het RIVM in samenwerking met diverse specialisten 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.

Tabel 14: Advies bij vaccinaties

Advies tijdsperiode tussen interruptie immunosuppressieve therapie en vaccinatie bij volwassenen

Methotrexaat	3 maanden (o.b.v. halfwaardetijd is 1 maand voldoende. Als het mogelijk is echter, wacht 3 maanden.
Ciclosporine	3 maanden
Fumazarzuur	Geen bekende contra-indicatie. (geen data)
Apremilast	Geen data, zekerheidshalve 3 maanden
Etanercept	3 maanden
Adalimumab	3 maanden
Infliximab	3 maanden. Bij gele koorts vaccin minimaal 6 maanden
Ustekinumab	3 maanden
Secukinumab	Geen data, zekerheidshalve 3 maanden
Ixekizumab	Geen data, zekerheidshalve 3 maanden
Advies tijdsperiode tussen toediening levend vaccin en herstart immunosuppressieve therapie bij volwassenen	
Alle middelen	Minimaal 4 weken.

Zwangerschap (2017)

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 biologisch. (Zie tabellen per middel).

Voor vrouwen met een kinderwens of zwangerschap 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 de 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 levende 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 de derde trimester.

Het wordt geadviseerd om biologisch behandelingen voor zwangere patiënten in een academisch centrum te laten plaatsvinden. Gegevens omtrent de zwangerschap dienen bij voorkeur in een register bijgehouden te worden.

Psoriasis bij kinderen (2017)

Topicale behandelingen

Topicale corticosteroiden zijn zinvol in de behandeling van juveniele psoriasis. Het verdient aanbeveling klasse 2-3 corticosteroiden te gebruiken.

Gezien de effectiviteit en het gunstige bijwerking profiel 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.

Omdat het combinatie preparaat calcipotriol/ bètamethasonpropionaat een klasse 3 corticosteroid bevat, wordt aanbevolen dit middel indien mogelijk, alleen als korte termijn therapie te gebruiken (maximaal 4 weken). Als onderhoudsbehandeling wordt een combinatie van een vitamine D analoge met een klasse twee corticosteroid geadviseerd (beiden als monotherapie). Indien onderhoudsbehandeling met calcipotriol/ bètamethasonpropionaat gegeven het recalcitrante karakter van de psoriasis toch noodzakelijk is, wordt een intermitterend gebruik zeer sterk aanbevolen. Bovendien wordt aanbevolen een onderhoudsbehandeling met calcipotriol/ bètamethasonpropionaat alleen te overwegen als het aangedane lichaamsoppervlak klein is.

Voor de behandeling van therapieresistente psoriasis in het gelaat en intertrigineuze psoriasis bij kinderen kan tacrolimus (0,03% of 0,1%) worden overwogen.

Ditranol in dagbehandeling dient zeer sterk overwogen te worden voor de behandeling van juveniele psoriasis als behandeling met (een combinatie van) topische corticosteroïden en vitamine D3 analogen faalt, en vóór dat lichttherapie of een systemische behandeling wordt ingezet.

Lichttherapie

Het verdient aanbeveling om NB- UVB- fotherapie slechts in beperkte mate toe te passen bij kinderen met psoriasis, extra voorzichtigheid is geboden bij kinderen met een licht huidtype en kinderen <12 jaar. 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.

Systemische therapie

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.

Acitretine 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.

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 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.

Indien fumaraten voor juveniele psoriasis wordt toegepast, dient men alert te zijn op langdurige leukocytopenie / lymfocytopenie en de aanbevelingen in het hoofdstuk Fumaraten in deze richtlijn op te volgen.

Biologics

Gezien de onduidelijkheid over de lange termijn veiligheid 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 lange termijn veiligheid 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 is geregistreerd voor kinderen vanaf de leeftijd van 6 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 is sinds 2015 geregistreerd voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen vanaf 4 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 is sinds 2015 geregistreerd voor matige tot ernstige plaque psoriasis bij adolescenten van 12 jaar en ouder die onvoldoende reageren op, of intolerant zijn voor lichttherapie of systemische therapieën. Dosering op bij adolescenten < 60 kg is 0.75 mg/ kg. Bij gewicht ≥ 60-≤ 100 kg wordt 45 mg gegeven, >100 kg 90 mg. Toediening op week 0, 4 en daarna elke 12 weken.

Psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat (2011)

Psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat kunnen de kwaliteit van leven van patiënten met psoriasis aanzienlijk aantasten. Eerste keus behandeling van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat bestaat uit lokale corticosteroiden sterkte klasse 1- of 2 gedurende 2 tot 4 weken.

Calcineurineremmers en vitamine D3-analogen kunnen zo nodig ook worden toegepast.

Calcineurineremmers kunnen ook voor de langere termijn worden voorgeschreven. Als lokale behandeling niet voldoende controle over de ziekte bewerkstelligt, is lichttherapie of systemische behandeling een optie voor psoriasis in het gelaat en psoriasis inversa.

Kwaliteit van leven en behandeltevredenheid bij psoriasis (2017)

Kwaliteit van leven

Het is aannemelijk dat patiënten met psoriasis een vermindering van kwaliteit van leven (KvL) ervaren in vergelijking met gezonde normgroepen. Patiënten met psoriasis ervaren beperkingen in het lichamelijk functioneren door jeuk, verminderde slaapkwaliteit, vermoeidheid en pijn.

Angst en depressie komen vaker voor bij psoriasis patiënten dan bij gezonde controles. Patiënten met psoriasis ervaren beperkingen in het sociaal functioneren, waaronder stigmatisering. Biologics, systemische therapieën, fotherapie en topische therapie hebben een gunstige invloed op de KvL.

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 gebruik maken van gevalideerde vragenlijsten om dit vermoeden te objectiveren.

Behandeltevredenheid

Ongeveer de helft van de psoriasis patiënten is tevreden met de huidige behandeling.

Behandeltevredenheid is het hoogst bij biologics in vergelijking met systemische therapie, fotherapie en topicale therapie. Biologics zorgen voor een verbetering in behandeltevredenheid

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.

Afkortingenlijst

AF	Alkalisch fosfatase
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALAT	Alanine Amino Transferase
ANA	Antinucleaire antistoffen
ASAT	Aspartaat amino transferase
BMR	Bof Mazelen Rode hond
CPK	Creatinine fosfokinase
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DLQI	Dermatology Quality of Life Index
EBRO	Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling
EDF	European Dermatology Forum
EMA	European Medical Association
FDA	Food and Drug Administration
FMS	Federatie Medisch Specialisten
γ GT	Gamma glutamyltransferase
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
Hb	Hemoglobine
HIV	Humaan immunodeficiëntie virus
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
KvL	Kwaliteit van Leven
LDH	Lactaat dehydrogenase
MTX	Methotrexaat
NAPSI	Nail Psoriasis Severity Index
NVDV	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NYHA	New York Heart Association
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PDE-4	phosphodiesterase type 4
PGA	Physician Global Assessment
PIIINP	Procollageen III aminoterminal peptide
PsA	Psoriatic arthritis / arthritis psoriatica
PUVA	Psoraleen Ultra Violet A
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SmPC	Summary of Product Characteristics
SoF	Summary of Findings
TBC	Tuberculose
TOA	Time until Onset of Action
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UV	Ultra Violet

Referenties

1. Zweegers J, de Jong EM, Nijsten TE, et al. Summary of the Dutch S3-guidelines on the treatment of psoriasis 2011. Dutch Society of Dermatology and Venereology. *Dermatology online journal* 2014;20(3) [published Online First: 2014/03/25]
2. Nast A GP, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Arenberger P, Bachelez H, Barker J, Dauden E, de Jong EM, Feist E, Jacobs A, Jobling R, Kemény L, Maccarone M, Mrowietz U, Papp KA, Paul C, Reich K, Rosumeck S, Talme T, Thio HB, van de Kerkhof P, Werner RN, Yawalkar N. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. 2015
3. Schünemann HB, Jan; Guyatt, Gordon; Oxman, Andrew. The GRADE handbook <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>, 2013.
4. J.J.E. van Everdingen DHH, J.S. Burgers, J.A. Swinkels, T.A. van Barneveld, T. van der Weijden. Handboek evidence-based richtlijnontwikkeling: Een leidraad voor de praktijk. 2013
5. Federatie Medisch Specialisten. Standpunt Biosimilars. 2015
6. 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. doi: 10.1007/s00403-010-1080-1
7. 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). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2015;73(1):37-49. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.049>
8. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258
9. Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2012;380(9843):738-46. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60642-4
10. Zweegers J, van den Reek JM, van de Kerkhof PC, 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. doi: 10.1111/bjd.14552 [published Online First: 2016/03/19]
11. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, 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. doi: 10.1038/jid.2015.208
12. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, 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. doi: 10.1111/bjd.13343
13. Menter A, Papp KA, Gooderham M, 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). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2016;30(7):1148-58. doi: 10.1111/jdv.13611
14. Menting SP, Sitaram AS, Bonnerjee-van der Stok HM, 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. doi: 10.1111/bjd.13001
15. de Vries AC, Bogaards NA, Hooft L, et al. Prefinal update on: Interventions for nail psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(1):CD007633. doi: 10.1002/14651858.CD007633.pub2
16. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD [published Online First: 2008/04/26]
17. 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. *Clinical and experimental dermatology* 2012;37(7):729-34. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04440.x
18. 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). *The British journal of dermatology* 2008;158(3):558-66. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08315.x
19. 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. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10615.x
 20. Pathirana D, Nast A, Ormerod AD, et al. On the development of the European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: structure and challenges. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2010;24(12):1458-67. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03671.x [published Online First: 2010/05/12]
 21. 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. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12350.x [published Online First: 2003/07/26]
 22. Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, 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. doi: 10.1038/jid.2013.78
 23. 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. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8347