

# Psoriasis

*Prof. dr. Ph. I. Spuls, drs. J. de Bes*

De richtlijn dateert uit 2011. De tekst van de samenvatting is niet gewijzigd. De modulaire herziening van de richtlijn psoriasis zal starten in 2015 en beslaat ten minste de behandeling met biologics.

## Inleiding

---

Tussen 2001 en 2003 werd de eerste richtlijn Psoriasis van de NVDV opgesteld met als titel Foto(chemo)therapie en systemische therapie bij volwassen patiënten met ernstige chronisch plaque-type psoriasis. In 2004 werd op verzoek van de Kwaliteitsraad van de NVDV de richtlijn bijgewerkt. De literatuur werd hernieuwd, geschikte studies werden geselecteerd en beoordeeld en aanvullende gegevens verwerkt. Er werd een paragraaf toegevoegd over de toepassing van biologics; een nieuw arsenaal aan behandelingen die in die jaren op de markt kwam. Deze nieuwe richtlijn werd in de vergadering van 11 februari 2005 door de leden van de NVDV vastgesteld.

In 2009 is de werkgroep psoriasis gestart met de herziening van de richtlijn. Dat werk werd medio 2011 afgerond, waarna de richtlijn door de ledenvergadering op 14 september werd goedgekeurd. De basis van deze herziening is de European Dermatology Forum (EDF) richtlijn (Patharana, 2010) waarvan de Nederlandse richtlijn uit 2005 weer de basis heeft gevormd. Belangrijke nieuwe elementen in de richtlijn 2011 zijn de lokale behandeling, psoriasis bij kinderen, de behandeling met biologics met overwegingen in

de keuze daarvan, de behandeling van psoriasis inversa en psoriasis in het gelaat.

## Behandeling

---

Van psoriasis is bekend dat er tot op heden geen genezing mogelijk is en dat patiënten een levenslange behandeling nodig kunnen hebben. De behandelingskeuze die een arts, in samenspraak met de patiënt, maakt, is multifactorieel bepaald. De keuze voor een bepaalde behandeling is afhankelijk van de 'soort' psoriasis (type, ernst, uitgebreidheid, duur, lokalisatie), de voor- en nadelen van elke behandeling (effectiviteit, korte- of langetermijnbehandeling, reversibele en irreversibele bijwerkingen, contra-indicaties, beschikbaarheid, remissieduur, voorafgaande behandelingen, farmaco-economische aspecten) en patiëntgebonden factoren (leeftijd, geslacht, fysieke en mentale gezondheid, voorkeur van de patiënt). Idealiter worden deze variabelen getoetst in meerdere goede vergelijkende studies. Wanneer alle patiënten vergelijkbaar zouden zijn, dan zou de behandelingskeuze grotendeels afhankelijk zijn van de karakteristieken van de behandelingsmodaliteit. Helaas zijn een aantal van deze karakteristieken en de onderlinge verschillen tussen de behandelingen, waaronder langetermijnveiligheid, nog onvoldoende bekend. Bovendien is het belangrijk te beseffen dat elke uitgesproken behandelingsvoorkeur een aanbeveling is die betrekking kan hebben op een groep van patiënten en dus niet per se van toepassing hoeft te zijn op een individuele patiënt.

## Lokale behandeling

---

In de eerste lijn zullen patiënten in eerste instantie behandeld worden met lokale therapeutica volgens de standaard 'Psoriasis' van het Nederlands Huisartsen Genootschap uit 2004 (NHG

standaard, 2004). Deze wordt inmiddels ook herzien. In deze richtlijn is voor de hoofdstukken over lokale behandeling gebruik gemaakt onder andere van de Duitse evidence-based richtlijn uit 2007 (Nast, 2007) en een systematic review van de Cochrane Collaboration (Mason, 2005). Deze laatste zal binnenkort ook weer worden bijgesteld.

### **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 corticosteroïden. 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**

Monotherapie met ditranol bij patiënten met matige tot ernstige chronische plaque type psoriasis wordt aanbevolen als inductie-therapie 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 corticosteroïden, foto(chemo)therapie, systemische therapieën en biologics, kan ditranolbehandeling een optie zijn. 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 fototherapie of andere lokale preparaten (vitamine D<sub>3</sub>-analogen en

corticosteroiden) aanbevolen vanwege de hogere effectiviteit.

### **Corticosteroiden**

Therapie met lokale corticosteroiden wordt aanbevolen voor lichte tot ernstige chronische plaque type psoriasis. Combinatietherapie met calcipotriol of systemische behandelingen is mogelijk, waardoor het gebruik van de hoeveelheid corticosteroiden aanmerkelijk beperkt kan worden. Het is beter om het niet te combineren met fotherapie. De keuze voor een bepaalde klasse corticosteroiden moet worden afgestemd op het te behandelen gebied van de huid en de leeftijd van de patiënt. Bij langdurige toepassing en in het bijzonder op gevoelige plekken, 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. Occlusie kan een toegevoegde waarde hebben.

### **Koolteer**

Bij chronische plaque type psoriasis is koolteer geen eerste keuze behandeling. Aangezien er praktischere en minder risicovolle behandelalternatieven zijn, is monotherapie van chronische plaque type psoriasis met koolteer een verouderde methode. Slechts nadat de therapeutische noodzaak is overwogen kan koolteer of pix lithanthracis in combinatie met UVB (liever niet met PUVA) worden gebruikt bij hardnekkige chronische plaque type psoriasis.

### **Calci(po)triol**

Vitamine D<sub>3</sub>-analogen worden aanbevolen als lokale therapie voor chronische plaque psoriasis. De combinatie van vitamine D-analogen met lokale corticosteroiden is superieur ten opzichte van beide monotherapieën wat betreft werkzaamheid en tolerantie.

Het combinatiepreparaat heeft de voorkeur onder andere vanwege de eenmaal daagse applicatie. Voor matige tot ernstige chronische plaque type psoriasis kan een combinatie van lokale vitamine D<sub>3</sub>-analogen met UV-fototherapie of systemische therapie worden aangeraden.

### Lichttherapie

Lichttherapie wordt aanbevolen als inductietherapie voor matige tot ernstige psoriasis vulgaris. 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. Contra-indicatie hoogcumulatief aantal behandelingen: UVB 400 en PUVA 150-200. Lichttherapie is gecontraïndiceerd bij fotodermatosen/lichtgevoelige ziekten, huidmaligniteiten, behandeling met ciclosporine. Zwangerschap en borstvoeding zijn ook gecontraïndiceerd bij PUVA. Voor bad PUVA is dat een relatieve contra-indicatie. Extra voorzichtigheid met UV-therapie is geboden na of bij toekomstig gebruik van immunosuppressiva, ciclosporine in het bijzonder.

### Systemische therapie

---

Het doel van systemische therapie en lichttherapie is inductie van remissie en eventueel het onderhouden van remissie. Systemische middelen hebben door de aard van de bijwerkingen

veelal een smalle therapeutische breedte, die noopt tot diverse voorzorgsmaatregelen vóór en tijdens de behandeling. Daarnaast vergen de betreffende preparaten ook vaak een intensieve controle vanwege de potentieel ernstige (cumulatieve) bijwerkingen bij langdurig gebruik. Behandeling met een van deze middelen dient te geschieden volgens de goedgekeurde SmPC tekst. Indien de conventionele orale behandelingen niet effectief zijn of er zijn bijwerkingen of contra-indicaties, dan komen eventueel de biologics in aanmerking.

### **Methotrexaat**

Methotrexaat wordt aanbevolen voor inductietherapie met 7,5-22,5 per week voor patiënten met matige tot ernstige chronische plaque type psoriasis. Methotrexaat is geschikt voor lange termijn behandeling. Methotrexaat kan worden gebruikt om remissie te induceren bij volwassenen met matige tot ernstige chronische plaque type die niet voldoende kunnen worden behandeld met topische therapie en/of fotherapie. Het verdient aanbeveling foliumzuur te suppleren met name om de hepatische bijwerkingen te verminderen.

### **Ciclosporine**

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

functie of ontwikkeling van hypertensie.

### **Retinoïden**

Acitretine wordt aanbevolen voor inductietherapie met 0,5 mg/kg per dag voor matige tot ernstige psoriasis. Indien, na 10 tot 16 weken, de inductietherapie als succesvol wordt beschouwd, kan onderhoudstherapie worden overwogen met de laagst 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.

### **Fumaraten**

Fumaraten, off-label, worden volgens schema aanbevolen voor inductietherapie voor patiënten met matige tot ernstige chronische plaque type psoriasis. Indien, na 10 tot 16 weken, de inductietherapie als succesvol wordt beschouwd, kan onderhoudstherapie worden overwogen met de laagste effectieve dosis. Fumaraten zijn te overwegen als eerste keus systemische monotherapie.

### **Biologics**

Indien een patiënt met psoriasis in aanmerking komt voor een biologic, dan is er de keuze tussen de TNF- $\alpha$ -antagonisten (adalimumab, etanercept en infliximab) en de IL12/23-antagonist ustekinumab. Elk van deze biologics is bewezen effectief (niveau van bewijs 1) en geregistreerd voor matig tot ernstige psoriasis in Nederland. Het is belangrijk om de beschikking te hebben over alle biologics omdat er duidelijk sprake is van intra-en interindividuele verschillen binnen de psoriasispatiënten in de effectiviteit van de biologics. Met andere woorden; er is (nog) niet te voorspellen welke patiënt wel of niet gaat reageren op een behandeling en een patiënt die onvoldoende reageert op de ene TNF- $\alpha$ -antagonist kan

wel reageren op een andere. Ustekinumab kan gebruikt worden bij patiënten die niet of onvoldoende reageren op TNF-antagonisten.

Op basis van korte- en langetermijneffectiviteit, veiligheid, anti-stofvorming, kosten en gebruikersgemak zou men kunnen stellen dat adalimumab en etanercept in lage dosis (1x50 mg/week) de voorkeur genieten bij een verder gezonde psoriasispatiënt die nog niet eerder met een biologic is behandeld. In niet direct vergelijkende RCT's lijkt adalimumab op de korte termijn effectiever dan etanercept, maar de eerste zou mogelijk gepaard gaan met meer klinisch relevante antilichaamvorming. Voor infliximab bestaat een voorkeur bij patiënten in acute situaties (bijvoorbeeld; ernstige exacerbatie plaque psoriasis, of voor de niet-geregistreerde indicaties erythrodermie of gegeneraliseerde pustulaire psoriasis), gezien de hoge mate van effectiviteit en snelle werking gevolgd door een onderhoudsbehandeling met dit geneesmiddel. Daarnaast blijft het een belangrijk middel voor patiënten die niet reageren op andere biologics. Hoewel het een zeer effectief geneesmiddel is, is ustekinumab volgens de werkgroep momenteel nog niet de eerste keus biologic. Totdat er meer klinische ervaring en duidelijkheid is over het veiligheidsprofiel wordt ustekinumab gereserveerd voor patiënten die niet voldoende reageren op TNF- $\alpha$ -antagonist(en).

## Psoriasis inversa

---

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 corticosteroïden sterkte klasse I- of 2 gedurende 2 tot 4 weken. Calcineurineremmers en vitamine D<sub>3</sub>-analogen kunnen zo nodig ook worden toegepast. Calcineurineremmers kunnen ook voor de langere termijn worden voorge-

schreven. 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.

## Psoriasis bij kinderen

---

Gezien de effectiviteit en het gunstige bijwerkingenprofiel van calcitriol en calcipotriol, zijn deze eerste keuze behandeling voor juveniele psoriasis. Een combinatie met klasse 2-3 corticosteroiden wordt aanbevolen. Ditranol in dagbehandeling dient zeer sterk overwogen te worden voor de behandeling van juveniele psoriasis als behandeling met topische corticosteroiden en vitamine D<sub>3</sub> en analogen faalt. Behandeling met tacrolimus (0,03% of 0,1%) kan worden overwogen voor faciale en intertrigineuze psoriasis.

Het verdient aanbeveling om 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. PUVA-therapie is gezien het bewezen carcinogene effect gecontraïndiceerd in juveniele psoriasis.

Methotrexaat wordt aanbevolen als eerste keuze systemische behandeling voor kinderen met matige tot ernstige plaque psoriasis. Doseringen liggen tussen de 0,2 en 0,4 mg/kg/week. Foliuimzuur 5 mg 24 uur na inname. Acitretine kan bij pustuleuze of erythroderme psoriasis op de kinderleeftijd worden overwogen. Behandeling van adolescente vrouwen wordt vanwege de teratogene potentie van acitretine zeer sterk ontraden.

Gezien de onduidelijkheid over de langetermijnveiligheid van biologics dienen deze met veel voorzichtigheid te worden toegediend bij kinderen met matige tot ernstige psoriasis. Etanercept wordt

aanbevolen als lokale behandelingen, waaronder ook ditranol, maar ook UVB (bij oudere kinderen) en methotrexaat ontoereikend waren, of als ze gecontraïndiceerd zijn of niet worden getolereerd.

## Patiëntenperspectief

---

Bij chronische (huid-)ziekten wordt toenemend waarde gehecht aan de ervaringen en meningen van patiënten ten aanzien van hun gezondheidstoestand en de behandeling van hun huidziekte. Dit patiëntenperspectief wordt meestal vastgesteld door middel van vragenlijstonderzoek naar specifieke aspecten van gezondheidstoestand en behandeling. Voorbeelden van deze aspecten, die in de internationale vakliteratuur ook wel 'patient reported outcomes' worden genoemd, zijn: ziekte-ernst, kwaliteit van leven, veiligheid, kosten-baten, therapietrouw, behandelvoorkeur en behandeltevredenheid.

Het lichamelijk, psychisch en sociaal functioneren en welbevinden van patiënten wordt in deze richtlijn besproken. Genoemd wordt de impact die je ziekte hierop heeft, de behandelingen zelf, het feit dat het wordt besproken en geëvalueerd voor en tijdens behandeling en wordt gebruikt als uitkomstmaat bij studies.

Conclusies naar aanleiding van een enquêteonderzoek bij 2070 patiënten ten aanzien van behandeltevredenheid zijn: 1) Ongeveer één op de drie patiënten (32,4%) is tevreden over de behandelingen die zij in het verleden hebben gehad. Ongeveer één op de veertien patiënten is (7,0%) is hierover ontevreden. 2a) Ongeveer de helft van de patiënten (53,8%) is tevreden met de huidige behandeling. Patiënten met een lokale behandeling zijn het minst tevreden, patiënten met een systemische behandeling het meest. 2b) Patiënten met een lokale behandeling zijn het minst tevreden

over de effectiviteit en het gebruiksgemak. Patiënten met lichtbehandelingen zijn het minst tevreden over de effectiviteit. Patiënten met een systemische behandeling zijn het minst tevreden over de veiligheid. 3) Patiënten kennen het meeste belang toe aan de effectiviteit van een behandeling. Het contact met de arts wordt net zo belangrijk wordt gevonden als veiligheid, en belangrijker dan het gebruiksgemak van de behandeling.

## Keuzematrix

---

Bij het maken van een keuze tussen verschillende behandelingen spelen diverse overwegingen een rol, zoals effectiviteit, bijwerkingen, prijs, doseringsfrequentie, geneesmiddeleninteracties en farmacokinetiek. Indien deze keuzecriteria in een gestructureerd verband worden aangeboden, kan men tot een zo objectief mogelijke keuze komen.

De werkgroep psoriasis heeft de belangrijkste overwegingen waarop een keuze voor een bepaalde behandeling gebaseerd zou kunnen worden. Het aantal behandelingen is uitgebreid ten opzichte van de vorige keer. De keuzecriteria zijn nagenoeg hetzelfde gelaten. Deze waren geformuleerd met behulp van ervaring die met de informatrixmethode is opgedaan. De belangrijkste criteria om tot een keuze te komen kunnen worden ondergebracht in vijf hoofdcategorieën: 1. effectiviteit, 2. veiligheid, 3. bijwerkingen, 4. kwaliteit van leven/behandeltevredenheid en 5. kosten van de therapie en de controle. De werkgroepleden hebben individueel de behandelingen op basis van deze criteria gewaardeerd. Op basis van de individuele waarderingen is consensus bereikt. Een overzicht hiervan is weergegeven in de tabel 1.





Tabel 1. Keuzematrix richtlijn Psoriasis 2011 (zie vorige pagina's).

*	nierfunctiestoornissen, leverfunctiestoornissen, stoornissen in het vetmetabolisme
**	zie hoofdstuk Patiëntenperspectief: de groepen zijn als groep beoordeeld en niet voor iedere behandeling apart. Lichttherapie: UVB poliklinisch ++, UVB thuis +++, PUVA +
***	kosten die de verzekering betaalt voor behandeling van 16 weken
****	toelichting (systemisch/licht): fototoxisch, nefrotoxisch of hepatotoxisch
+++	meer
++	minder
+	minst
o	geen
?	onzeker

### Toelichting

Bij het invullen van de tabel is voornamelijk rekening gehouden met gegevens over inductie van remissie. In de tabel worden alleen plustekens gebruikt. Het aantal plusjes in de tabel wordt bepaald door de frequentie van voorkomen of de mate van ernst. Meerdere plusjes in de tabel staan voor een groter effect van de behandeling, een onveiligere behandeling, meer hinderlijke bijwerkingen, betere kwaliteit van leven en meer behandeltevredenheid en hogere kosten van de therapie en de controle. Bij twee individuele waarderingen die dichtbij elkaar liggen + en ++, zijn deze gecombineerd tot +/++. Indien er + en +++ gegeven werd, is het gemiddelde daarvan genomen: ++. In het geval van een ontbrekende waardering, is de gemiddelde waarde ingevuld die gegeven is door andere werkgroepleden. In geval van bijwerkingen werd de ernst en de frequentie van voorkomen meegenomen in de waardering. Niet alle items wegen even zwaar en kunnen dan ook niet zomaar bij elkaar worden opgeteld. Individuele afweging in overleg met de patiënt blijft noodzakelijk.