

Achtergronddocument consultkaart 1, versie 1.0,

25-05-2018

Werkwijze:

Via de Patiëntenfederatie Nederland is in maart 2017 een online vragenlijst uitgezet onder constitutioneel eczeem patiënten. Patiënten hebben hierin voor verschillende vragen over systemische behandeling bij constitutioneel eczeem aangegeven hoe belangrijk zij deze vragen vinden bij de keuze voor een behandeling. In de linker kolom van de consultkaart zijn de meest belangrijke vragen die hieruit voorgekomen zijn beschreven. Soms zijn hierin meerdere vragen die patiënten belangrijk vonden onder één vraag samengevat.

Voor de beantwoording van deze vragen is gebruik gemaakt van onderstaande richtlijnen, SmPC teksten (online geraadpleegd in 2017), wetenschappelijk gepubliceerde studies (waar mogelijk systematic reviews/randomized controlled trials) en relevante websites.

De NVDV richtlijn constitutioneel eczeem 2014 (Bruijnzeel-Koomen et al. 2014) en de bij de medicijnen behorende SmPC teksten zijn leidend geweest. Daarnaast is gebruik gemaakt van:

- AAD richtlijn atopisch eczeem 2014, (Sidbury et al. 2014)
- EDF richtlijn atopisch eczeem 2015, (Wollenberg et al. 2016)
- BAD richtlijn azathioprine (2011) en methotrexaat (2016)(Warren et al. 2016; Meggitt et al. 2011)

Algemeen

Deze consultkaart gaat over de keuze tussen de verschillende soorten (immunomodulerende) systemische medicijnen die toegepast worden voor constitutioneel eczeem en die in de richtlijn 2014 zijn besproken, waarbij zowel on- als off-label medicijnen meegenomen zijn. In consultkaart 2 worden de verschillen tussen topicale therapie, lichttherapie en systemische therapie uiteen gezet. Informatie op de consultkaart is beknopt gehouden om het overzicht te bewaren, graag verwijzen wij naar de volledige bijsluiters van de verschillende medicijnen voor meer uitgebreide informatie. In dit achtergronddocument geven we de informatie uit de verschillende bronnen, de aspecten die besproken zijn bij de werkgroep vergaderingen en de uiteindelijke consensus over het antwoord op de vragen met eventuele toelichting. Om de antwoorden op de consultkaart zo begrijpelijk mogelijk te maken is de consultkaart gecontroleerd en waar nodig herschreven door Bureau Taal in taalniveau B1.

Algemeen verkregen extern commentaar: ‘Er moet duidelijk aangegeven worden welke middelen off-label zijn.’

Consensus: De werkgroep heeft besloten dit toe te voegen aan de consultkaart. Hoewel de kans bestaat dat het begrip off-label vragen oproept bij patiënten is de werkgroep toch van mening dat dit belangrijke informatie is en dat het benoemen hiervan op de consultkaart kan helpen het gesprek hierover met de behandelend arts op gang te brengen. In verband met de beschikbare ruimte op de consultkaart is een uitgebreide omschrijving van het begrip niet mogelijk. De werkgroep was van mening dat een korte omschrijving niet meer duidelijkheid van het begrip off-label zou verschaffen.

Belangrijkste afkortingen

NVDV: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

AAD: American Academy of Dermatology

EDF: European Dermatology Forum

CBG: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

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

FK: Farmacotherapeutisch Kompas

BAD: British Association of Dermatologists

Ciclosporine

1.1 Werking:

FK: Ciclosporine (= ciclosporine A) (CsA) is een cyclisch polypeptide met een krachtig immunosuppressief effect. Het remt specifiek en reversibel de proliferatie van T-lymfocyten.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Ciclosporin A (CSA) was discovered in the 1970s as an effective immunosuppressant of T cells and interleukin-2.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Ciclosporin inhibits the production of NF-AT dependent proinflammatory cytokines in T cells.

Huidziekten.nl: Neoral behoort tot een groep van geneesmiddelen die immunosuppressiva wordt genoemd (afweersysteemonderdrukkende middelen). Immunosuppressiva helpen bij ziekten waarbij het natuurlijke afweermechanisme zich tegen het eigen lichaam keert.

CBG (Patiëntenbijsluiter van Ciclosporine Sandoz 100 mg, capsules): Dit behoort tot een groep geneesmiddelen bekend als immunosuppressiva. Deze geneesmiddelen worden gebruikt om de immuunreacties van het lichaam te verminderen.

Apotheek.nl: Ciclosporine is een afweeronderdrukker (immunosuppressivum). Het remt ontstekingen en afweerreacties.

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie in beperkte globale bewoordingen niet onderscheidend is voor de verschillende systemische middelen. Daarom is in de inleidende tekst van de consultkaart de volgende zin geplaatst: 'Alle medicijnen remmen de ontstekingsreactie en/of onderdrukken de afweer, zodat uw eczeem minder wordt.'

1.2 Frequentie:

FK: Beginndosis 2,5–5 mg/kg per dag oraal, verdeeld over 2 giften.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Startdosering (5 mg/kg), waarna op geleide van het klinisch beeld zo snel mogelijk, veelal na 3-6 weken, afgebouwd wordt naar een onderhoudsdosis (2.5-3 mg / kg/ d). De dagelijkse dosis orale CsA kan het beste in twee doses worden voorgeschreven.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): The dosage of CSA used for AD treatment varies greatly, ranging from 3 to 6 mg/kg/day, standardly 150-300mg/day in adults. Reports suggest that higher initial doses result in more rapid control of the disease and involved body surface area while improving quality of life measures, such as pruritus and sleep disturbance. Oral CSA should be administered in divided doses twice daily and taken at the same time every day for maximum effect.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): An initial daily dose of 2.5-3.5 mg/kg/d and a maximal daily dose of 5 mg/kg/d, divided upon two single doses, are recommended. A dose reduction of 0.5-1.0mg/kg/d every two weeks is recommended, as indicated by clinical efficacy.

CBG (SmPC Ciclosporine Sandoz 100 mg, capsules): De totale dagdosis van Ciclosporine Sandoz dient verdeeld in twee afzonderlijke doses, gelijk verdeeld over de dag, te worden toegediend. Het wordt aanbevolen om Ciclosporine Sandoz toe te dienen volgens een constant schema wat betreft het tijdstip en in relatie tot de maaltijden.

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

Consensus: 'U slikt uw pillen 2 keer per dag.'

1.3 Moment van inname:

FK: De orale dosering altijd in twee doses gelijk verdeeld over de dag geven; bij voorkeur volgens een constant schema wat betreft tijdstip en maaltijden.

CBG (SmPC Ciclosporine Sandoz 100 mg, capsules): De totale dagdosis van Ciclosporine PCH dient verdeeld in twee afzonderlijke doses, gelijk verdeeld over de dag, te worden toegediend. Het wordt

aanbevolen om Ciclosporine PCH toe te dienen volgens een constant schema wat betreft het tijdstip en in relatie tot de maaltijden.

CBG (Patiëntenbijsluiter van Ciclosporine Sandoz 100 mg, capsules): *Hoe moet u Ciclosporine PCH innemen?* Uw dagelijkse dosis moet altijd worden opgesplitst in twee afzonderlijke doses. Haal de capsules uit de blisterverpakking. Slik de capsules heel door met water.

Consensus: De werkgroep is van mening dat er onvoldoende informatie omtrent de inname van ciclosporine met betrekking tot de maaltijd beschikbaar is, daarom is besloten 'U slikt uw pillen 2 keer per dag voor, tijdens of na de maaltijd' op te nemen.

1.4 Behandelduur:

FK: Een behandeling van 8 weken kan voldoende zijn, maar 1 jaar is ook mogelijk als de aanbevolen controles in acht worden genomen.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Er zijn voldoende aanwijzingen dat CsA voor een behandelperiode tot 1 jaar veilig gegeven kan worden bij zowel kinderen als volwassenen.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): The long-term effectiveness of CSA for AD cannot be determined based on the current literature. Data on relapse after CSA discontinuation is limited. Lower dose protocols for a longer duration of treatment (maximum duration discussed below), independent of body weight, may be effective. In general, once clearance or near-clearance is achieved and maintained, CSA should be tapered or discontinued, with maintenance of remission via emollients, topical agents, and/or phototherapy. The US FDA recommended time limit for consecutive use of CSA for psoriasis is currently one year, although longer-term use has been documented for other dermatologic conditions

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Side effects of cyclosporin argue against a long term treatment of AE with ciclosporin – cessation of therapy should be attempted after two years of therapy.

(Roekevisch et al. 2014): Long-term use of CsA up to one year can be recommended based on four trials(25;26;28;51), but evidence is limited due to open-label design (25;28;51)and high dropout rates(25;51).

CBG (SmPC Ciclosporine Sandoz 100 mg, capsules): Hoewel een 8 weken durende behandeling voldoende kan zijn om de patiënt klachtenvrij te krijgen, is aangetoond dat een één jaar durende behandeling doeltreffend is en goed wordt verdragen, mits de controlerichtlijnen worden gevolgd.

(van der Schaft et al. 2015): In total, 356 adult patients were analysed (386 patient-years). The overall drug survival rates were 34%, 18%, 12% and 4% after 1, 2, 3 and 6 years, respectively. Reasons for discontinuation were controlled AD (26.4%), side-effects (22.2%), ineffectiveness (16.3%), side-effects plus ineffectiveness (6.2%) or other reasons (11.0%).

Consensus: 'U kunt dit medicijn 1 tot 2 jaar gebruiken. Langer kan soms ook.' De werkgroep heeft besloten 'langer kan soms ook' toe te voegen omdat in de praktijk ciclosporine niet altijd na 1-2 jaar gestopt wordt en uit de studie van Van der Schaft et al het gebruik hiervan ook veilig lijkt.

1.5 Monitoring

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Voor aanvang behandeling: bloeddruk, haemogram, leukocyten, leverfuncties, serum kreatinine, triglyceriden en cholesterol. Bespreek voorafgaand aan de behandeling de kinderwens bij vrouwelijke patienten. Een zwangerschapstest is niet nodig. - na 4,8,12 weken: controle bloeddruk en kreatinine. - Vanaf 3 maanden controle 1x per 3 maanden bloeddruk en serum kreatinine.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Baseline + Follow-up: Blood pressure every visit. -Every 2 wk for 2-3 mo, then monthly: renal function, liver function, lipids, CBC/differential/platelets, Mg+, K+, uric

acid. -If dose increased, check laboratory results 2-4 wk after. -HCG if indicated. -Annual TB testing
EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Patients receiving ciclosporin should be monitored for blood pressure and renal parameters, as ciclosporin is known to induce structural and organic kidney damage

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie niet onderscheidend genoeg is voor de verschillende systemische middelen en heeft daarom deze informatie niet meegenomen op de consultkaart.

2.1 Effectiviteit (extra)

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): In vier studies was er een gemiddelde verbetering in ernst tussen de 53% en 95% na een kortdurende behandeling (10 dagen tot 8 weken), gemeten met verschillende scores voor ziekte-ernst. Op basis van vier RCT's blijkt ook langdurig gebruik van CsA (gemeten tot een jaar) effectief [Granlund 2001, Haeck 2011, Harper 1997, Zonneveld 1996]. Het bewijs hiervoor is echter beperkt vanwege de open-label studie-opzet [Granlund 2001, Harper 1997, Zonneveld 1996] en de hoge uitval van patiënten [Granlund 2001, Zonneveld 1996].

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): These patients had a mean decrease in total body severity assessment (TBSA) of 55%, compared to an increase of 4% in placebo patients. The mean score for extent of disease, measured by the rule-of-nines area assessment (RoNAA), decreased by 40% in ciclosporin patients, compared to an increase of 25% in placebo patients. (1 artikel)

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): CsA was superior to placebo in five RCTs with a mean clinical improvement in severity between 53% and 95% in different clinical severity scores after short term treatment (10 days to 8 weeks)

(Wahlgren 1991): In a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study of 10 AD patients, 10 days' treatment with cyclosporin A (CSA), 5 mg/kg/day, significantly reduced itch intensity, eczema score and the number of peripheral blood eosinophils

(Garritsen et al. 2015):

The median duration of treatment till January 1st 2011 was 258 days(IQR 108–434).Of the 234 patients that discontinued treatment, 69 patients(29%) stopped because of controlled disease, 57 patients (24%)discontinued treatment because of adverse events. In 35 patients ineffectiveness (15%) was the reason for discontinuation of therapy. Thirty-seven patients (16%) discontinued because of the end of the trial in which they participated. One hundred and ninety-three other miscellaneous reasons caused discontinuation of treatment.

Controlled disease was the reason for discontinuation in relatively few patients. The highest number was seen in patients treated with CyA (29%)

Consensus: 'Goed effect op de klachten.' (In 5 verschillende studies liet ciclosporine een verbetering van 53 – 95% zien na een behandeling van 10 dagen tot 8 weken, dit werd gemeten met verschillende uitkomstmaten.)

2.2 Effect op jeuk

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

(Pacor et al. 2004): Na 42 dagen gemiddelde verbetering van ernstige jeuk (schaal 3 van 3) naar milde jeuk (schaal 1 van 3).

(Czech et al. 2000): Op een schaal van 0-100 na 8 weken verbetering van 63.7 – 68.6 gemiddeld naar 34.2 punten voor patiënten die dagelijks 150 mg ciclosporine kregen en gemiddeld 34.6 voor patiënten die dagelijks 300 mg ciclosporine kregen.

(Zurbriggen et al. 1999): Average itching scores were high in both groups ($A 7.4 \pm 1.9$; $B 7.9 \pm 2.0$) at inclusion time, but dropped sharply (tot iets boven 2) even though treatment was not started for another 2 weeks (fig. 1c). There was a further decrease during the first 2 weeks of treatment with continued improvement until the end of week 8. Itching score was assessed by a scale of 0–10. Itch scores for patients in Group A decreased rapidly during the first 2 weeks of the dose-finding period. At baseline, 57% of patients rated itch as severe and 40% rated itch as moderate. After 2 weeks of ciclosporin therapy, only 5% of patients rated itch as severe and 2% rated itch as moderate. Patients in (group B also showed a decrease in itch scores during this period, but itch improvement was significantly less than in Group A. Itch scores in both treatment groups continued to improve, but the differences between the treatment groups were not statistically significant after Week 2.

(Munro et al. 1994): Verbetering jeuk op een VAS -schaal van 1-10 van 5.8 gemiddeld naar 1.8 gemiddeld.

(Salek et al. 1993): Both parameters, loss of sleep and itch, as measured by the patient, improved dramatically whilst on ciclosporin therapy.

(van Joost et al. 1994): Op een schaal van 0-4 verbeterd van 2.7 naar 1.1.

Consensus: ‘Goed effect op de jeuk.’ (Meerdere studies lieten goede resultaten op de jeuk zien.

Enkele voorbeelden: 1. Na 42 dagen gemiddelde verbetering van ernstige jeuk (schaal 3 van 3) naar milde jeuk (schaal 1 van 3). 2. Verbetering van 63.7 – 68.6 naar 29.1 – 34.3 op een schaal van 1-100 na 8 weken. 3. Verbetering jeuk op een VAS -schaal van 1-10 van 5.8 gemiddeld naar 1.8 gemiddeld.)

2.3 Effect op pijn

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

Consensus: Er is onvoldoende informatie beschikbaar om deze vraag goed te kunnen beantwoorden. De werkgroep heeft daarom besloten deze vraag niet op te nemen in de consultkaart en de vraag te veranderen naar ‘wat is het effect op de klachten?’. Waar mogelijk wordt jeuk apart benoemd.

3 Effect na... (periode)

FK: Beginndosis 2,5–5 mg/kg per dag oraal, verdeeld over 2 giften. Indien een initiële dosis van 2,5 mg/kg per dag na 2 weken onvoldoende effect oplevert, de dosering snel verhogen tot max. 5 mg/kg per dag

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Ciclosporin is efficacious in treating AD, with most patients noting a significant decrease in disease activity within two to six weeks of treatment initiation

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Clinical efficacy was detectable after two weeks in both treatment groups, but the higher dose was significantly more effective

(Roekevisch et al. 2014): mean clinical improvement in severity between 53% and 95% in different clinical severity scores after short term treatment (10 days to 8 weeks).

Higher CsA dosages (5mg/kg per day) lead to a more rapid response and are more efficacious than lower dosages (2.5 to 3 mg/kg per day) in the short-term treatment of AD

CBG (SmPC Ciclosporine Sandoz 100 mg, capsules): Niet genoemd

Consensus: 'Klachten verminderen binnen 2 tot 6 weken.' Aangezien de NVDV richtlijn hier geen informatie over gaf, is de AAD richtlijn aangehouden.

4.1 Risico's/bijwerkingen

FK: Zeer vaak (> 10%): nefrotoxiciteit (dosisafhankelijk, soms irreversibel), hypertensie, tremor, hoofdpijn, hyperlipidemie. Vaak (1-10%): leukopenie, anorexia, maag-darmstoornissen (misselijkheid, braken, buikpijn, diarree), maagzweer, tandvleeshyperplasie, gestoorde leverfunctie, hyperglykemie (vooral in combinatie met een corticosteroïd), hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie (vooral in de peri-transplantatieperiode), paresthesie, convulsies, spierkrampen, spierpijn, botpijn, hypertrichose, moeheid, koorts, blozen.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De meest voorkomende bijwerkingen die het gebruik van CsA beperken zijn hypertensie en nefrotoxiciteit. Bijwerkingen als misselijkheid, maagirritatie, hypertensie, paresthesie en hypertrichose werden het vaakst gezien. Andere bekende bijwerkingen zijn gingivahyperplasie, reversibele maag-darm klachten, tremoren, vermoeidheid, hoofdpijn, branderig gevoel in handen en voeten, reversibele hyperlipidemieën (vooral in combinatie met systemische corticosteroïden), hypertrichose en gestoorde leverfuncties.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Potential adverse effects include: infection, nephrotoxicity, hypertension, tremor, hypertrichosis, headache, gingival hyperplasia, and increased risk of skin cancer and lymphoma.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Patients receiving ciclosporin should be monitored for blood pressure and renal

parameters, as ciclosporin is known to induce structural and organic kidney damage.

Nephrotoxic effects are more likely to occur if the daily dose exceeds 5mg/kg body weight, serum keratinine values are elevated or elderly patients are treated.

(Roekevisch et al. 2014): Niet gespecificeerd

CBG (SmPC Ciclosporine Sandoz 100 mg, capsules): *Zeer vaak:* Hyperlipidemie, Tremor, hoofdpijn, Hypertensie, Hirsutisme, verstoorde nierfunctie. *Vaak:* Leukopenie, Hyperglykemie, anorexie, hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie, Convulsies, paresthesie, Flushing, Leverfunctiestoornis, Acne, hypertrichose, Myalgie, spierkrampen, Pyrexie, vermoeidheid
Risico's: verhoogd risico op infecties, verhoogd risico op lymfoma's of lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name die van de huid, verhoogd risico op acute of chronische nefrotoxiciteit.

Extern verkregen commentaar: Mist u belangrijke informatie: 'Ja, duidelijke regel ontbreekt dat bijwerkingen altijd bij behandelend arts gemeld moeten worden, ook al staan ze in de bijsluiter. Er zou ergens iets moeten staan over hoelang je bijwerkingen (al dan niet vermeld) moet mogen/willen aankijken.

Consensus:

- De werkgroep heeft besloten i.v.m. de beschikbare ruimte alleen de bijwerkingen op te nemen die onder categorie zeer vaak vallen in de SmPC. De werkgroep raadt aan ook de andere bijwerkingen te benoemen aan en te bespreken met patiënten (o.a. hoe lang een patiënt een bepaalde bijwerking aan kan kijken).

- Als algemene zin zal bovenaan de consultkaart komen te staan: Deze medicijnen kunnen het risico op infecties en tumoren vergroten. U mag tijdens de behandeling met zo'n medicijn niet ingeënt worden met een levend vaccin.
- Het is belangrijk te beseffen en te noemen aan de patiënt dat dit bijwerkingen profiel niet ontstaan is door registraties van bijwerkingen bij atopisch eczeem patiënten (maar waarschijnlijk o.a. veelal transplantatiepatiënten), dit zou een vertekend beeld kunnen geven. Het is daarom belangrijk bij de patiënt te benadrukken dat ze bijwerkingen vooral moeten melden; het zou zinvol zijn om dit prospectief te gaan vervolgen.

4.2 Invloed op andere aandoeningen

FK: Contra-indicaties: psoriasis die behandeld wordt met PUVA, UVB, koolteer, bestraling of met andere immunosuppressiva; psoriasis, reumatoïde artritis en atopische dermatitis in combinatie met een gestoorde nierfunctie, onvoldoende onder controle gebrachte hypertensie, infecties of een maligniteit; nefrotisch syndroom in combinatie met hypertensie die onvoldoende onder controle is, infecties of een maligniteit; nierfunctieaandoeningen, behalve bij nefrotisch syndroom en een lichte tot matige nieraandoening.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Absolute contra-indicaties: De bekendste zijn een gestoorde nierfunctie en slecht ingestelde arteriële hypertensie. Andere absolute contra-indicaties voor het gebruik van CsA zijn voorafgaande ernstige bijwerkingen of overgevoeligheid voor CsA, ernstige leveraandoeningen, ernstige infecties, maligniteiten (actueel of in voorgeschiedenis, in het bijzonder hematologische of cutane maligniteiten, met uitzondering van het basaalcelcarcinoom), gelijktijdige UV behandeling, gecontra-indiceerde comedicatie, vaccinatie met levende vaccins en jicht

CBG (SmPC Ciclosporine Sandoz 100 mg, capsules): Nierfunctiestoornissen: vanwege het nefrotoxisch potentieel is nauwkeurige controle van de nierfunctie aanbevolen.

Leverfunctiestoornissen: Bij patiënten met leverinsufficiëntie kan de blootstelling aan ciclosporine met ongeveer een factor 2 tot 3 toenemen. Een dosisverlaging kan nodig zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Consensus:

- I.v.m. de beschikbare ruimte heeft de werkgroep besloten alleen de absolute contra-indicaties van de NVDV richtlijn 2014 op te nemen op de consultkaart; 'verstoorde nierfunctie, aandoeningen aan de lever, hoge bloeddruk, jicht'.
- Als algemene zin zal bovenaan de consultkaart komen te staan: Deze medicijnen kunnen het risico op infecties en tumoren vergroten. U mag tijdens de behandeling met zo'n medicijn niet ingeënt worden met een levend vaccin.

5. Interacties

FK: Gelijktijdig gebruik met tacrolimus en met rosuvastatine is gecontra-indiceerd. Combinatie met lercanidipine is gecontra-indiceerd, de combinatie geeft verhoogde plasmaspiegels voor beide middelen. Combinatie met fytotherapeutica die sint-janskruid bevatten is gecontra-indiceerd, omdat dit kan leiden tot verlaging van de plasmaconcentratie van ciclosporine door leverenzyminductie. Houd er rekening mee dat het effect van sint-janskruid nog ten minste twee weken na het staken van het gebruik kan aanhouden. Vaccinatie kan minder effectief zijn; levende vaccins vermijden.

Ciclosporine is een remmer van CYP3A4 en van verscheidene transporteiwitten zoals P-glycoproteïne, BCRP, MRP-2 en OATP1B. Wees voorzichtig bij combinatie met andere nefrotoxische stoffen zoals aminoglycosiden, vancomycine, NSAID's (m.n. diclofenac), aciclovir, trimethoprim

(+sulfamethoxazol), amfotericine B, tacrolimus, ciprofloxacin, H₂-receptorantagonisten (zoals cimetidine, ranitidine) en methotrexaat. Combinatie met statinen en colchicine vermijden vanwege meer kans op spiertoxiciteit. Ciclosporine kan de klaring van digoxine, colchicine, prednisolon, statinen, sirolimus, everolimus en etoposide verminderen. Ciclosporine kan de plasmaconcentraties verhogen van repaglinide (met meer kans op hypoglykemie) en van aliskiren (substraat van P-glycoproteïne). Bij stoppen van ciclosporine na een gelijktijdige behandeling met mycofenolaatmofetil, rekening houden met een toename in de mycofenolzuurconcentratie in het bloed. Ketoconazol, fluconazol, itraconazol, metronidazol, voriconazol, azitromycine, erytromycine, claritromycine, orale anticonceptiva, danazol, metoclopramide, allopurinol, amiodaron, proteaseremmers, imatinib, carvedilol, colchicine, diltiazem, nicardipine, verapamil en hoge doses methylprednisolon verhogen de plasmaconcentratie van ciclosporine. Bij gelijktijdig gebruik van grapefruitsap neemt de biologische beschikbaarheid toe.

Ciclosporine minimaal 4 uur voor galzuurbindende harsen innemen. Fenytoïne, rifampicine, barbituraten, carbamazepine, oxcarbazepine, octreotide, orlistat en bosentan kunnen de serumconcentratie van ciclosporine verlagen.

Gebruik van kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers, kaliumhoudende voedingsmiddelen en kaliumsuppletie vermijden wegens het risico van hyperkaliëmie. Niet gelijktijdig gebruiken met nifedipine vanwege het versneld optreden van tandvleeshyperplasie.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De beschikbaarheid van CsA is afhankelijk van de activiteit van twee moleculen het leverenzym cytochroom P450-3A4 (CYP3A4), dat betrokken is bij de stofwisseling en het intestinale P-glycoproteïne, een ATP-afhankelijk transporteiwit, dat betrokken is bij het transport van onder andere CsA, vanuit de enterocyt terug in het intestinale lumen. De activiteiten van deze moleculen kunnen variëren (genetisch bepaald) en worden beïnvloed door geneesmiddelen en bestanddelen in kruiden [Mrowietz, 2003]. Bovendien zijn substraten en modulatoren van CYP3A relevant voor de therapeutische praktijk. De calciumantagonist diltiazem, de antimycotica ketoconazol en itraconazol; macrolideantibiotica (zoals claritromycine, roxitromycine met uitzondering van AZA) en grapefruitsap zijn sterke remmers van het CYP3A met het risico op een CsA overdosis, terwijl het plantaardige geneesmiddel Sint-Janskruid een CYP3A inductor is, met het risico van sub therapeutische CsA spiegels. Omdat ontstaan van of een toename van myopathie als gevolg van de gelijktijdige inname van HMG-CoA reductase remmers (statines) mogelijk is, moeten de risico's van gelijktijdige statinetherapie zorgvuldig worden afgewogen. Daarnaast moet gelet worden op interacties die bijwerkingen zoals nefrotoxiciteit kunnen verergeren.

Gelijktijdige behandeling met fototherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA schade en mogelijke foto carcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Caution is advised when using CSA in patients on other systemic medications due to drug interactions. Consulting up-to-date product information and drug reference resources is suggested prior to prescribing this medication or when adding other medications in the course of treatment, to determine the safety profile for an individual patient.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Though there are no controlled studies available regarding the efficacy of vaccination during ciclosporin therapy, there is no evidence for a failure during ciclosporin either. Hence, a traditional cessation of therapy of 2 weeks before and 4-6 weeks after vaccination seems possible. Clinically, there is no evidence for this recommendation

CBG (SmPC Ciclosporine Sandoz 100 mg, capsules): Tacrolimus, statines, Alle inductoren van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne zullen de ciclosporinespiegels naar verwachting verlagen. Voorbeelden van

geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen zijn: Barbituraten, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, nafcilline, intraveneus sulfadimidine, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (St. Janskruid), ticlopidine, sulfapyrazon, terbinafine, bosentan, Sint-Janskruid, Rifampicine, Octreotide. Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verhogen

Alle remmers van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne kunnen de ciclosporinespiegels verhogen. Voorbeelden zijn: nicardipine, metoclopramide; orale anticonceptiva, methylprednisolon (hoge doses); allopurinol; cholinezuur en derivaten; proteaseremmers, imatinib, colchicine; nefazodon.

Macrolide-antibiotica: Erytromycine kan de blootstelling aan ciclosporine met een factor 4 tot 7 verhogen, wat soms leidt tot nefrotoxiciteit. Er is aangetoond dat claritromycine de blootstelling aan ciclosporine verdubbelt. Azitromycine verhoogt de ciclosporinespiegels met ongeveer 20%.

Azoolantimycotica: ketoconazol, fluconazol, itraconazol en voriconazol kunnen de blootstelling aan ciclosporine meer dan verdubbelen. Verapamil verhoogt de bloedconcentraties van ciclosporine met een factor 2 tot 3. Gelijktijdige toediening met telaprevir verhoogde de voor de dosis genormaliseerde blootstelling aan ciclosporine (AUC) met ongeveer een factor 4,64. Amiodaron verhoogt de plasmaconcentratie van ciclosporine in belangrijke mate en verhoogt tevens het serumcreatinine. Er is aangetoond dat danazol de bloedconcentraties van ciclosporine met ongeveer 50% verhoogt. Diltiazem (in een dosis van 90 mg/dag) kan de plasmaconcentratie van ciclosporine met 50% verhogen. Imatinib kan de blootstelling aan ciclosporine en de C_{max} met ongeveer 20% verhogen.

Levensmiddeleninteracties: Er is gemeld dat een gelijktijdige inname van grapefruit en grapefruitsap (pompelmoessap) de biologische beschikbaarheid van ciclosporine verhoogt.

Combinaties met verhoogd risico op nefrotoxiciteit: Voorzichtigheid dient betracht te worden bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine met andere actieve bestanddelen die nefrotoxische effecten versterken zoals aminoglycosiden (incl. gentamycine, tobramycine), amfotericine B, ciprofloxacine, vancomycine, trimethoprim (+ sulfamethoxazol); derivaten van fibrinezuur (bijv. bezifbraat, fenofibraat); niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (incl. diclofenac, naproxen, sulindac); melphalan, histamine H₂-receptor antagonisten (zoals cimetidine, ranitidine); methotrexaat (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van ciclosporine met tacrolimus moet worden vermeden vanwege het risico op nefrotoxiciteit en de farmacokinetische interactie via CYP3A4 en/of P-gp (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine kan de klaring verlagen van digoxine, colchicine, HMG-CoA-reductaseremmers (statines) en etoposide. Voorzichtigheid is aanbevolen wanneer ciclosporine samen met lercanidipine wordt toegediend (zie rubriek 4.4). Na gelijktijdige toediening van ciclosporine en aliskiren, een Pgp-substraat, was de C_{max} van aliskiren ongeveer 2,5 keer toegenomen en de AUC-waarde ongeveer 5 keer. Het farmacokinetisch profiel van ciclosporine was echter niet significant gewijzigd. Gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat is niet aanbevolen omwille van de P-gpinhibitoractiviteit van ciclosporine (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van nifedipine met ciclosporine kan resulteren in een verhoogde kans op gingivale hyperplasie in vergelijking met de behandeling met alleen ciclosporine. Het is aangetoond dat de gelijktijdige toediening van diclofenac met ciclosporine resulteert in een significante toename van de biologische beschikbaarheid van diclofenac, met als mogelijke consequentie reversibele nierinsufficiëntie. In studies naar everolimus of sirolimus in combinatie met volledige dosis ciclosporine voor microemulsie werden verhogingen van het serumcreatinine waargenomen. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen (zoals kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptor antagonisten) of kaliumbevattende geneesmiddelen aangezien deze significante verhogingen van het serumkalium kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.4). Ciclosporine kan de plasmaconcentraties van repaglinide verhogen en daarmee ook de kans op hypoglycemie.

Gelijktijdige toediening van bosentan en ciclosporine bij gezonde vrijwilligers verhoogt de blootstelling aan bosentan verscheidene malen en er was een 35% afname in de blootstelling aan ciclosporine. De toediening van meerdere doses ambrisentan en ciclosporine aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een ongeveer 2-voudige toename van de blootstelling aan ambrisentan, terwijl de blootstelling aan ciclosporine marginaal verhoogd werd (ongeveer 10%). Een significant verhoogde blootstelling aan antracyclineantibiotica (bv. doxorubicine, mitoxantron, daunorubicine) werd waargenomen bij oncologie-patiënten bij de intraveneuze gelijktijdige toediening van antracyclineantibiotica en zeer hoge doses ciclosporine.

Extern verkregen commentaar: Ik mis de belangrijke waarschuwingen voor de praktijk, zoals bv NSAID gebruik en St Janskruid tijdens CsA.

Consensus: I.v.m. de beschikbare ruimte op de consultkaart en de uitgebreidheid van de antwoorden op deze vraag heeft de werkgroep besloten de interacties niet op de consultkaart op te nemen.

6. Beperkingen door het medicijn

FK: Zwangerschap: Alleen op strikte indicatie gebruiken.

Borstvoeding: Gebruik of het geven van borstvoeding ontraden

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): CsA voor de behandeling van CE tijdens de zwangerschap wordt afgeraden. Het geven van borstvoeding wordt tevens ontraden

CBG (SmPC Ciclosporine Sandoz 100 mg, capsules): Dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap of bij het geven van borstvoeding. Er zijn beperkte gegevens over het effect van Ciclosporine Sandoz op de vruchtbaarheid bij mensen (zie rubriek 5.3).

Er wordt niet expliciet gesproken over een vaderwens.

Extern verkregen commentaar: 'Ik mis de vaderwens in de consultkaart.'

Consensus:

- 'Bent u zwanger of wilt u zwanger worden? Dan mag u dit medicijn eventueel gebruiken onder strikte controle van een arts.
- Gebruik dit medicijn niet als u borstvoeding geeft.'

Azathioprine

1.1 Werking:

FK: Purine-antagonist, voornamelijk toegepast als immunosuppressivum, het heeft echter tevens effect op de tumorgroei.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Azathioprine (AZA) heeft cytotoxische en immunosuppressieve effecten via remming van de de-novo-purinesynthese (purine analoog).

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Azathioprine (AZA) is a purine analog that inhibits DNA production, thus preferentially affecting cells with high proliferation rates, such as B cells and T cells during inflammatory disease states.

Apotheek.nl: Azathioprine onderdrukt de lichaamsafweer tegen vreemde cellen en remt ontstekingen.

CBG (Patiëntenbijsluiter Azathioprine Sandoz 50, tablet): Azathioprine behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam immunosuppressiva. Dit zijn middelen die de afweerreacties van het lichaam onderdrukken

CBG (SmPC Azathioprine Sandoz 50, tablet): Azathioprine is een prodrug van 6-mercaptopurine (6-MP). 6-MP is inactief, maar het werkt als een purineantagonist en vereist opname in de cel en intracellulair anabolisme tot thioguanine-nucleotiden (TGN's) voor immunosuppressie. De TGN's en andere metabolieten (bijv. 6- methylmercaptopurineribonucleotiden) remmen de novo purinesynthese en interconversies van purinenucleotiden. De TGN's worden ook geïncorporeerd in nucleïnezuren en dit draagt bij aan de immunosuppressieve werking van het geneesmiddel. Andere potentiële werkingsmechanismen van azathioprine omvatten onder meer het remmen van veel routes in de nucleïnezuurbiosynthese.

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie in beperkte globale bewoordingen niet onderscheidend is voor de verschillende systemische middelen. Daarom is in de inleidende tekst van de consultkaart de volgende zin geplaatst: 'Alle medicijnen remmen de ontstekingsreactie en/of onderdrukken de afweer, zodat uw eczeem minder wordt.'

1.2 Frequentie:

FK: In principe de dosering over de dag verdelen. Begindosering: meestal 1–3 mg/kg per dag en binnen deze grenzen dosering aanpassen aan de hand van de klinische reactie en de hematologische tolerantie.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): wordt aangeraden om eerst gedurende 2 weken op proef een lage dosis (50 mg / d) te geven, met aansluitend controle van het laboratoriumonderzoek [Siegel 2005]. Als het geneesmiddel wordt verdragen kan vervolgens bij een TPMT-waarde in het normale bereik de dosis worden opgehoogd naar 2.5–3 mg / kg / dag en bij intermediaire waarden naar 1–1.5 mg / kg / dag

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): As with other systemic medications, the dose range of AZA given to AD patients is variable, with most studies choosing a dose range between 1 to 3 mg/kg/day. It may be given once daily.

CBG (Patiëntenbijsluiter Azathioprine Sandoz 50, tablet): Neem Azathioprine Sandoz tabletten in ten minste 1 uur voordat u iets eet of melk drinkt, of ten minste 3 uur daarna. U dient de tablet met wat water in te nemen (zie rubriek 3 "Hoe gebruikt u dit middel?").

CBG (SmPC Azathioprine Sandoz 50, tablet): In het algemeen zal de aanvangsdosis liggen tussen 1 en 3 mg/kg lichaamsgewicht per dag en binnen deze grenzen aangepast worden afhankelijk van de klinische respons (welke eventueel na weken of maanden kan blijken) en de hematologische tolerantie.

Consensus: 'U slikt uw pillen 2 keer per dag.'

1.3 Moment van inname

CBG (Patiëntenbijsluiter Azathioprine Sandoz 50, tablet): Neem Azathioprine Sandoz tabletten in ten minste 1 uur voordat u iets eet of melk drinkt, of ten minste 3 uur daarna. U dient de tablet met wat water in te nemen (zie rubriek 3 "Hoe gebruikt u dit middel?").

CBG (SmPC Azathioprine Sandoz 50, tablet): Azathioprine dient ten minste 1 uur voor of 3 uur na het eten van voedsel of het drinken van melk te worden toegediend (zie rubriek 5.2 bij "Absorptie").

FK: De tabletten heel innemen, niet stukbijten, met ten minste een glas water (200 ml), bij voorkeur ten minste één uur vóór óf drie uur ná een maaltijd/inname van melk

Consensus: 'Dat doet u 1 uur voor de maaltijd of 3 uur erna.'

1.4 Behandelduur:

FK: niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Lange termijn studies (>24 weken) voor het gebruik van AZA bij patiënten met CE ontbreken vooralsnog. In de dagelijkse praktijk is de ervaring dat langdurig gebruik van AZA (> 1 jaar) bij CE veilig gegeven kan worden.

(Schram et al. 2011): Both treatments achieved clinically relevant improvement and were safe in the short term.

(Roekevisch et al. 2018): Methotrexate and azathioprine seem to be effective and safe long-term therapies for adult patients with severe AD. The results of this observational follow-up study show that MTX and AZA both seem to be effective and safe treatment options and maintain their efficacy for 2 years after start of treatment in a number of adult patients with severe AD.

(Gerbens et al. 2017): In this 5 year follow up study we demonstrated no significant difference in efficacy and safety between MTX and AZA as maintenance treatments for patients with moderate-to-severe AD. The minimal clinically important differences (MCID) of SCORAD (8.7), EASI (6.6) and POEM (3.4)21 were observed for both therapies, indicating clinically important improvement in AD severity at year 5 compared to baseline. Long-term safety resulted in a small number of (S)AEs related to study treatment and most were considered of mild to moderate severity. Eleven SAEs occurred, of which three were possibly related to the use of study medication.

BAD (Richtlijn azathioprine 2011): There is also evidence of skin cancer risk in thiopurine-treated patients with IBD. Recently, a nested case-control study of 742 cases of NMSC and 2968 matched controls (both groups of IBD patients) showed there to be a significant association with new NMSC and thiopurine use for longer than 1 year (adjusted OR 4.3; 95% CI 3.1–6.0). The use of antitumour necrosis factor (TNF) agents, but not MTX, mycophenolate or ciclosporin, was also significantly associated with NMSC development. These results implicate thiopurines above other immunosuppressants in the development of NMSC in the IBD population. Although there are no studies addressing this issue for inflammatory skin disease, the results from the IBD study clearly have important implications for dermatology patients receiving azathioprine for more than 1 year. Those patients requiring long-term treatment who have no other therapeutic alternatives should be counselled about the possible malignancy risk but advised that this, if increased, is likely to be small. Discuss the possible increased risk of malignancy with longterm use (section 9.31)

(Khan et al. 2013): The incidence rates of lymphoma during the first year, second year, third year, fourth year, and >4 years of thiopurine therapy were 0.9, 1.6, 1.6, 5, and 8.9 per 1000 person-years, respectively. The age-, sex-, and race-adjusted hazard ratios of developing lymphoma were 4.2 (95% confidence interval, 2.5-6.8; P < .0001) while being treated with thiopurines and 0.5 (95% confidence interval, 0.2-1.3; P = .17) after discontinuing treatment with thiopurines compared with patients who

had not been treated with thiopurines. Based on a retrospective, nationwide cohort study, patients with UC have a 4-fold increase in risk of lymphoma while being treated with thiopurines compared with patients who have not been treated with thiopurines. The risk increases gradually for successive years of therapy. Discontinuing thiopurine therapy reduces the risk of lymphoma.

(Peyrin-Biroulet et al. 2011): Ongoing and past exposure to thiopurines significantly increases the risk of NMSC in patients with IBD, even before the age of 50 years. These patients should be protected against UV radiation and receive lifelong dermatologic screening.

Extern verkregen commentaar: Veiligheid t.a.v. langdurig gebruik van AZA aangepast zien naar maximaal 1 jaar.

Consensus: Naar aanleiding van het verkregen externe commentaar heeft de werkgroep besloten het antwoord op deze vraag aan te passen naar 'U kunt dit medicijn 1 jaar gebruiken, sommige mensen gebruiken dit medicijn meerdere jaren'. De toevoeging van meerdere jaren achtte de werkgroep relevant omdat in de praktijk dit middel wel voor meerdere jaren wordt gebruikt, hoewel hiervan bij patiënten met inflammatoire darmziekten is aangetoond dat dit een verhoogd risico geeft op lymfomen en non-melanocytair vormen van huidkanker.

1.5 Monitoring

FK: Gedurende de eerste acht weken van een therapie met azathioprine ten minste eenmaal per week een complete bloedbeeldtelling, inclusief trombocyten, uitvoeren; vaker bij hogere doses, bij gestoorde nier-, lever- of beenmergfunctie, hypersplenie, zwangeren en ouderen. Na deze periode kan deze controle in afnemende frequentie worden uitgevoerd tot eenmaal per 1–3 maanden.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Vooraf: TPMT(optioneel), bloedbeeld, kreatinine, gamma-GT, ALAT. Bespreek voorafgaand aan de behandeling de kinderwens bij zowel vrouwen als mannen. Bij twijfel over zwangerschap: doe een zwangerschapstest. 142 - Vervolg: bloedbeeld, gamma-GT, ALAT. Frequentie - Bij normale TPMT activiteit eens per maand in de eerste 3 maanden en daarna elke 3 maanden. (zie monitorschema tabel 3) - Bij lage TPMT activiteit elke 2 weken in de eerste 2 maanden en daarna elke 3 maanden (zie tabel 3). - Bij onbekende TPMT activiteit, 2 weken na de proefdosis en daarna gedurende 8 weken elke 2 weken en vervolgens elke 3 maanden (zie monitorschema tabel 4)

BAD (Richtlijn azathioprine 2011): Recommendations: toxicity monitoring (Strength of recommendation D; level of evidence 4) • Regular monitoring of liver blood tests and FBC are required for the duration of therapy • Once a patient is stable on a fixed dose of azathioprine monitoring should occur at least 3 monthly • Prior to stabilization, monitoring bloods should be performed more frequently

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Baseline: -Baseline TPMT, -CBC/differential/platelets, -Renal function, -Liver function, -Hepatitis B and C, -TB testing, -HIV if indicated, -HCG if indicated. Follow-up: CBC/differential/platelets, liver function, renal function twice/mo x 2 mo, monthly x 4 mo, then every other month and with dose increases, -HCG if indicated, -Annual TB testing

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie niet onderscheidend genoeg is voor de verschillende systemische middelen en heeft daarom deze informatie niet meegenomen op de consultkaart.

2.1 Effectiviteit (extra)

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Samengevat was AZA effectiever dan placebo met een gemiddelde verbetering van SASSAD van 26% [Berth-Jones 2002] en 37% [Meggitt 2006] na 12 weken. Behandeling leidde tot een significante afname van de SASSAD-score (van 39.7 naar 29.6) in tegenstelling tot nauwelijks effect van placebobehandeling (van 33.6 naar 32.6).

Na 12 weken was er een gemiddelde daling van 37% in de SASSAD score in de AZA groep vergeleken met 20% verbetering in de placebo groep, met een drop-out rate van 15% vs. 35%.

Na 12 weken was er een afname van de ernst van het CE (SCORAD) van 39 % in de AZA groep vergeleken met 42% in de MTX groep (niet significant verschil t.o.v. elkaar).

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): After 12 weeks, the AZA-treated group reported a 37% improvement in their dermatitis, relative to 20% improvement with placebo (17% difference; 95% CI 4.3-29), as measured by the SASSAD (six area six sign atopic dermatitis) scoring system. Similarly, a 2002 publication by Berth-Jones and colleagues found a SASSAD score reduction of 26% in AZA treated patients relative to 3% reduction while treated with placebo in their double-blind, placebo-controlled study ($P < 0.01$)

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): The SASSAD skin severity score was reduced by 26% in the azathioprine group and 3% in the placebo group ($p < 0.01$). Pruritus, sleep loss and fatigue improved significantly during azathioprine, but not during placebo treatment. The azathioprine regimen was clearly effective in AE, as the disease activity dropped by 37% in the azathioprine group and by 20% in the placebo group

(Roekevisch et al. 2014): AZA was superior to placebo with a mean improvement in SASSAD of 26%(20) and 37%(34) at week 12. AZA vs. MTX found to be equally efficacious with mean SCORAD-improvement of approximately 39% (42) for AZA and a mean improvement of 20% in quality of life (SKINDEX) after 12 weeks. Sixteen (84%) patients in the AZA group continued. At week 24 the relative reduction of the mean SCORAD was 43%.

(Schram et al. 2011): At week 12, mean SCORAD scores in the patients in the methotrexate group changed from 57.2 (SD, 11.8) to 34.4 (SD, 13.0), representing a relative reduction of 42% ($P < .001$, Table II). SCORAD scores in patients randomized to the azathioprine group changed from 58 (SD, 10.4) to 36.3 (SD, 16.9), representing a relative reduction of 39% ($P < .001$).

At week 24, the mean SCORAD score on intention-to-treat analysis was 30.4 (SD, 14.3) in the methotrexate group and 33.7 (SD, 16.9) in the azathioprine group ($P = .58$), representing a relative reduction from baseline of 48% versus 43%

(Gerbens et al. 2017): Relatieve reductie in SCORAD was 60.1% (intention to treat) en 53.8 (descriptive analysis).

Consensus: 'Redelijk effect op de klachten.' (Meerdere studies lieten een verbetering van 26 – 43% in SASSAD en SCORAD scores zien bij zowel kort- als langdurige behandeling.)

2.2 Effect op jeuk

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

(Schram et al. 2011): Verbetering van 2.6 punten op de VAS schaal (1-10).

(Meggitt, Gray, and Reynolds 2006): Verbetering van 2.4 punten op de VAS schaal (baseline 5.4)(1-10)

(Berth-Jones et al. 2002): Verbetering van 15 punten op een schaal van 1-100 na 12 weken (baseline 45).

Consensus: 'Redelijk effect op de jeuk.' (2 verschillende studies: 1. Verbetering van 2.4 - 2.6 punten op de VAS schaal na 12 weken. 2. Verbetering van 15 punten op een 1-100 schaal na 12 weken.)

2.3 Effect op pijn

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

Consensus: Er is onvoldoende informatie beschikbaar om deze vraag goed te kunnen beantwoorden. De werkgroep heeft daarom besloten deze vraag niet op te nemen in de consultkaart en de vraag te veranderen naar 'wat is het effect op de klachten?'. Waar mogelijk wordt jeuk apart benoemd.

3 Effect na... (periode)

FK: Het kan weken tot maanden duren voordat een therapeutisch effect waarneembaar is

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Het klinisch effect treedt over het algemeen pas na 8-12 weken op.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): A delayed effect may be noted, with some patients needing 12 weeks or greater of medication to achieve full clinical benefit

CBG (SmPC Azathioprine 50 PCH, tablet): Vanwege deze mechanismen wordt het therapeutisch effect van azathioprine pas zichtbaar na een behandeling van enkele weken of maanden.

(Schram et al. 2011): Gemeten op 12 weken, geen data van eerdere momenten.

(Meggitt, Gray, and Reynolds 2006): Also, inspection of individual data for some participants receiving azathioprine suggests that disease activity might still have been improving at 12 weeks, raising the possibility that we have underestimated the maximum treatment effect.

Consensus: 'Klachten verminderen binnen een paar weken tot enkele maanden.' (Bovenstaande SmPC en NVDV richtlijn aangehouden.)

4.1 Risico's/bijwerkingen

FK: Bij opvallend meer of ernstiger bijwerkingen kan sprake zijn van een niet herkende TPMT-deficiëntie.

Zeer vaak (> 10%): dosisafhankelijke en meestal reversibele leukopenie en beenmergdepressie.

Virale, bacteriële en schimmelinfecties (na een transplantatie, in combinatie met andere immunosuppressiva).

Vaak (1-10%): trombocytopenie. Misselijkheid (bij tabletten, neemt af door inname na de maaltijd, wat i.v.m. verlaagde biologische beschikbaarheid overigens niet de voorkeur heeft).

Azathioprine is mutageen en mogelijk carcinogeen; bij immunosuppressieve therapie bestaat meer kans op ontwikkeling van non-Hodgkin lymfomen of andere maligniteiten zoals huidtumoren, sarcomen of cervixcarcinoom stadium 0. Er lijkt een verband te bestaan tussen intensiteit en duur van de behandeling met immunosuppressiva; mogelijk zorgt een vermindering van de blootstelling of staken van de therapie voor een gehele of gedeeltelijke regressie van non-Hodgkin lymfomen of Kaposi-sarcoom

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De meest voorkomende bijwerkingen in de AZA groep waren infecties (64%), gastro-intestinale bijwerkingen (59%) en afwijkingen in het bloedbeeld (77%). Tevens was er een stijging van de leverenzymen in 36% van de patiënten.

Afwijkingen in het bloedbeeld zoals lymfocytopenie werden het vaakst gezien

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Nausea, vomiting and other gastrointestinal symptoms (bloating, anorexia, cramping) are common while on AZA, and may cause patient dissatisfaction and non-compliance. Other side effects that have been variably reported include: headache, hypersensitivity reactions, elevated liver enzymes, and leukopenia. While an increased risk of infection, lymphoma, and non-melanoma skin cancer development has been noted on some patients treated with AZA for other conditions, these patient populations usually require polypharmacy for their disorders, confounding the true relevance to AZA use. Concomitant phototherapy is not advised due to increased risk of DNA damage and possible photocarcinogenicity, particularly with UVA exposure

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Leukocyte counts and liver enzymes must be controlled during therapy. The higher

dose caused gastrointestinal symptoms in 14 patients; leukopenia in 2 and elevated liver enzymes in 8 patients.

CBG (SmPC Azathioprine Sandoz 50, tablet): Bij patiënten met verminderde nier- en/of leverfunctie dient dosisverlaging te worden overwogen

Patiënten die een immunosuppressieve therapie krijgen, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen of andere maligniteiten, met name huidtumoren (melanomen en niet-melanomen), sarcomen (Kaposi's en niet-Kaposi's) en cervixcarcinoom in situ. Het verhoogde risico lijkt verband te houden met de mate en de duur van de immunosuppressie. Er is gemeld dat het staken van de immunosuppressie partiële regressie van de lymfoproliferatieve aandoening kan opleveren.

Zeer vaak: virale, bacteriële en schimmelinfecties bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan en die azathioprine krijgen in combinatie met andere immunosuppressieve middelen.

Zeer vaak: Beenmergdepressie; leukopenie. Vaak: Misselijkheid. Vaak: trombocytopenie

Extern verkregen commentaar: Mist u belangrijke informatie: 'Ja, duidelijke regel ontbreekt dat bijwerkingen altijd bij behandelend arts gemeld moeten worden, ook al staan ze in de bijsluiter. Er zou ergens iets moeten staan over hoelang je bijwerkingen (al dan niet vermeld) moet mogen/willen aankijken.

Consensus:

- De werkgroep heeft besloten i.v.m. de beschikbare ruimte alleen de bijwerkingen op te nemen die onder categorie zeer vaak vallen in de SmPC. De werkgroep raadt aan ook de andere bijwerkingen te benoemen aan en te bespreken met patiënten (o.a. hoe lang een patiënt een bepaalde bijwerking aan kan kijken).
- Als algemene zin zal bovenaan de consultkaart komen te staan: Deze medicijnen kunnen het risico op infecties en tumoren vergroten. U mag tijdens de behandeling met zo'n medicijn niet ingeënt worden met een levend vaccin.
- Het is belangrijk te beseffen en te noemen aan de patiënt dat dit bijwerkingen profiel niet ontstaan is door registraties van bijwerkingen bij atopisch eczeem patiënten (maar waarschijnlijk o.a. veelal transplantatiepatiënten), dit zou een vertekend beeld kunnen geven. Het is daarom belangrijk bij de patiënt te benadrukken dat ze bijwerkingen vooral moeten melden; het zou zinvol zijn om dit prospectief te gaan vervolgen.

4.2 Invloed op andere aandoeningen

FK: Toepassing bij het Lesch-Nyhan syndroom afraden vanwege mogelijke onwerkzaamheid en een afwijkend metabolisme bij deze aandoening

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Absolute contra-indicaties voor het gebruik van AZA zijn ernstige infecties, ernstig verstoorde leverfunctie, ernstig verstoorde beenmergfunctie, pancreatitis, vaccinatie met levende vaccins. Overige absolute contra-indicaties zijn maligniteiten (actueel of in voorgeschiedenis, in het bijzonder hematologische of cutane maligniteiten, met uitzondering van het basaalcelcarcinoom), gelijktijdige UV behandeling, vaccinatie met levende vaccins en jicht. Ook geldt voor de behandeling met AZA de standaard relatieve contra-indicaties bij psoriasis veroorzaakt door een ernstige infectie of geneesmiddelen (bèta-5 blokkers, lithium, anti-malaria middelen), leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkalinmie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Genetic polymorphisms in TPMT activity are linked to a patient's susceptibility to AZA toxicity, such that the homozygous carrier state of low or absent enzyme capacity poses the greatest toxicity risk

CBG (SmPC Azathioprine Sandoz 50, tablet): Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van azathioprine aan patiënten met verminderde nier- en/of leverfunctie.

Bepaalde gegevens wijzen erop dat azathioprine niet nuttig is bij patiënten met een hypoxanthineguanine-fosforibosyltransferase deficiëntie (Lesch-Nyhan syndroom)

Consensus:

- I.v.m. de beschikbare ruimte heeft de werkgroep besloten alleen de absolute contra-indicaties van de NVDV richtlijn 2014 op te nemen in de consultkaart; 'verstoorde leverfunctie, verstoorde beenmergfunctie, ontsteking aan de alvleesklier, jicht'.
- Als algemene zin zal bovenaan de consultkaart komen te staan: Deze medicijnen kunnen het risico op infecties en tumoren vergroten. U mag tijdens de behandeling met zo'n medicijn niet ingeënt worden met een levend vaccin.

5. Interacties

FK: Bij toediening van vaccins met levende verzwakte micro-organismen is er een risico van mogelijk ernstig (fataal) verlopende algemene infectie; de combinatie is gecontra-indiceerd

Beenmergtoxiciteit: de werking en toxische effecten van azathioprine worden, door een verminderde afbraak van 6-mercaptopurine versterkt door (remming van xanthine oxidase door) allopurinol.

Ernstige beenmergdepressie en pancytopenie kunnen hiervan het gevolg zijn; in combinatie met allopurinol de dosering van azathioprine verlagen (zie onder Doseringen). De kans op beenmergsuppressie neemt ook toe bij de combinatie met aminosalicylzuurderivaten (zoals mesalazine en sulfasalazine), vooral bij een deficiëntie van het enzym thiopurinemethyltransferase (TPMT); de aminosalicylzuurderivaten remmen TPMT, waardoor mercaptopurine onvolledig wordt gemetaboliseerd; overweeg een lagere dosering van azathioprine. Gelijktijdig gebruik met ACE-remmers, cimetidine, indometacine of trimethoprim/sulfamethoxazol, geeft eveneens meer kans op beenmergsuppressie. Niet combineren met ribavirine, de werkzaamheid van azathioprine kan afnemen en de toxische grens kan eerder bereikt worden door cumulatie van een voor het beenmerg toxische metaboliet (6-MTIMP) door remming van IMPDH

Bij gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva of infliximab dient rekening te worden gehouden met overmatige immunosuppressie.

Azathioprine kan het effect van niet-depolariserende spierrelaxantia zoals curare, d-tubocurarine en pancuronium antagoneren, terwijl het de neuromusculaire blokkade door succinylcholine kan potentiëren.

Bij combinatie met vitamine K-antagonisten de INR nauwlettend volgen.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Bij de toediening van levende vaccins bestaat het risico op ernstige, mogelijk fatale infecties. Allopurinol versterkt de werking en de toxische effecten van AZA, wat kan leiden tot een beenmergdepressie en pancytopenie. De kans op myelosuppressie neemt toe bij de combinatie met ACE remmers, trimetoprim / sulfamethoxazol, cimetidine, indometacine en aminosalicylzuurderivaten (zoals mesalazine en sulfalazine) (de laatste vooral bij patiënten met een deficiëntie van het enzym TPMT). Bij gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva of infliximab dient rekening te worden gehouden met overmatige immunosuppressie. Bij een combinatie met antistollingsmiddelen dient de stolling nauwlettend gevolgd te worden.

Gelijktijdige behandeling met fototherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA schade en mogelijke foto carcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling [Guidelines of care JAAD 2014]. AZA kan de effectiviteit van intra-uteriene contraceptiva verminderen.

CBG (SmPC Azathioprine Sandoz 50, tablet): Vaccins: De immunosuppressieve werking van azathioprine zou kunnen resulteren in een atypische en potentieel schadelijke respons op levende vaccins en daarom wordt de toediening van levende vaccins aan patiënten die met azathioprine worden behandeld niet aangeraden (zie rubriek 4.4). Een verminderde respons op gedode vaccins is waarschijnlijk en een dergelijke respons op hepatitis B-vaccin is waargenomen bij patiënten die met een combinatie van azathioprine en corticosteroiden werden behandeld.

Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op azathioprine: Ribavirine remt het enzym inosinemonofosfaatdehydrogenase (IMPDH), wat leidt tot een lagere productie van actieve 6-thioguanine-nucleotiden. Ernstige myelosuppressie is gemeld na gelijktijdige toediening van azathioprine en ribavirine; daarom wordt gelijktijdige toediening niet aangeraden (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2 "Biotransformatie"). Cytotoxische middelen/middelen met myelosuppressieve werking (zie rubriek 4.4) Zo mogelijk dient de gelijktijdige toediening van cytostatica of van middelen met een mogelijke remmende werking op het beenmerg, zoals penicillamine, te worden vermeden. Er zijn tegenstrijdige klinische meldingen van interacties, resulterend in ernstige hematologische afwijkingen, tussen azathioprine en co-trimoxazol. Er zijn casuïstische meldingen geweest die erop wijzen dat hematologische afwijkingen kunnen ontstaan ten gevolge van de gelijktijdige toediening van azathioprine en ACE-remmers. Er is gesuggereerd dat cimetidine en indometacine een myelosuppressieve werking kunnen hebben, die kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van azathioprine. Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol De activiteit van xanthineoxidase wordt geremd door allopurinol, oxipurinol en thiopurinol, hetgeen leidt tot een vermindering van de omzetting van het biologisch actieve 6-thio-inosinezuur in het inactieve 6-thio-urinezuur. Wanneer allopurinol, oxipurinol en/of thiopurinol gelijktijdig worden gegeven met 6-mercaptopurine of azathioprine, dient de dosis 6-mercaptopurine en azathioprine te worden verlaagd tot 25% van de oorspronkelijke dosis (zie rubriek 4.2). Sandoz B.V. Aminosalicylaten Er zijn in vitro en in vivo bewijzen dat aminosalicylaatderivaten (bijv. olsalazine, mesalazine of sulfasalazine) het TPMT-enzym remmen. Daarom dient een lagere dosering azathioprine te worden overwogen bij gelijktijdige toediening met aminosalicylaatderivaten (zie ook rubriek 4.4). Methotrexaat (20 mg/m² oraal) verhoogde de AUC-waarde van 6-mercaptopurine met ongeveer 31% en methotrexaat (2 of 5 g/m² intraveneus) verhoogde de AUC-waarde van 6-mercaptopurine met respectievelijk 69% en 93%. Daarom dient, indien azathioprine gelijktijdig met hoge doses methotrexaat wordt toegediend, de dosering te

worden aangepast om goede aantallen witte bloedcellen te houden. Effect van azathioprine op andere geneesmiddelen: Anticoagulantia: Remming van het anticoagulerend effect van warfarine en acenocoumarol bij gelijktijdig gebruik van azathioprine is gemeld. Daarom kunnen hogere doses van het anticoagulans nodig zijn. Nauwgezette monitoring van coagulatietests wordt aanbevolen wanneer anticoagulantia gelijktijdig worden toegediend met azathioprine. Neuromusculaire blokkerende middelen Azathioprine kan de neuromusculaire blokkade door depolariserende middelen zoals succinylcholine versterken. En azathioprine kan de neuromusculaire blokkade door nondepolariserende middelen zoals tubocurarine verminderen. Er moet rekening worden gehouden met de variatie in deze potentiële interactie.

Een combinatie van meerdere gelijktijdig gegeven immunosuppressiva verhoogt het risico op Epstein-Barr-virus (EBV)- geassocieerde lymfoproliferatieve aandoeningen. PML, een opportunistische infectie die wordt veroorzaakt door het JC-virus, is gemeld bij patiënten die azathioprine kregen in combinatie met andere immunosuppressieve middelen.

Consensus: I.v.m. de beschikbare ruimte op de consultkaart en de uitgebreidheid van de antwoorden op deze vraag heeft de werkgroep besloten de interacties niet op de consultkaart op te nemen.

6. Beperkingen door het medicijn

FK: Zwangerschap: Alleen op strikte indicatie gebruiken. Borstvoeding: Weeg het risico van het gebruik van dit geneesmiddel in combinatie met het geven van borstvoeding af. Wacht eventueel met het geven van borstvoeding tot 4–6 uur na inname van azathioprine.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Absolute contra-indicaties voor het gebruik van AZA zijn zwangerschap, het geven van borstvoeding en een actieve kinderwens (zowel man als vrouw, tot 3 maanden na de behandeling met AZA)

CBG (SmPC Azathioprine Sandoz 50, tablet): Zwangerschap: Azathioprine dient alleen gegeven te worden aan patiënten die zwanger zijn of in de nabije toekomst waarschijnlijk zwanger zullen worden na een zorgvuldige afweging van de risico's tegen de voordelen.

Bewijs van teratogeniciteit van azathioprine bij de mens is twijfelachtig gebleken. Zoals bij alle cytotoxische chemotherapie dienen adequate anticonceptiemaatregelen te worden genomen als een van beide partners azathioprine gebruikt. Er zijn meldingen van vroeggeboorte en laag geboortegewicht na azathioprinegebruik door de moeder, in het bijzonder bij gelijktijdig gebruik van corticosteroïden. Ook zijn er meldingen van spontane abortus na gebruik van azathioprine door de moeder of de vader.

Borstvoeding: Geadviseerd wordt om tijdens de behandeling met azathioprine te stoppen met het geven van borstvoeding.

Extern verkregen commentaar: 'Ik mis de vaderwens in de consultkaart.'

Consensus:

- 'Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of heeft u een vaderwens? Of geeft u borstvoeding? Dan mag u dit medicijn niet gebruiken.'

Methotrexaat

1.1 Werking:

FK: Foliumzuurantagonist. Het verhindert de reductie van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur, een essentiële stap bij de synthese van nucleïnezuren en bij de celdeling

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): MTX is een foliumzuur antagonist en is in het verleden al effectief gebleken bij chronische inflammatoire ziektes zoals psoriasis en reumatoïde artritis.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Methotrexate (MTX) is an antifolate metabolite and blocks the synthesis of DNA, RNA, and purines. It is also thought to negatively affect T-cell function.

CBG (Patiëntenbijsluiter Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Methotrexaat behoort tot de groep van de cytostatica (geneesmiddelen tegen kanker). Methotrexaat zorgt ervoor dat kankercellen niet meer kunnen groeien, waardoor ze uiteindelijk worden gedood. Ook wordt methotrexaat gebruikt bij ernstige psoriasis en reumatoïde arthritis.

Methotrexaat Sandoz is een geneesmiddel met de volgende eigenschappen: • het interfereert met de groei van sommige cellen in het lichaam die zich snel vermenigvuldigen (anti-tumoraal middel), • het vermindert de ongewenste reacties van het eigen verdedigingsmechanisme van het organisme (immunosuppressivum) en • het heeft ontstekingsremmende effecten.

Apotheek.nl: Methotrexaat bij ontstekingsziekten is een lage dosering methotrexaat (1 keer per week 30 mg of minder). In deze dosering onderdrukt methotrexaat het afweersysteem en remt ontstekingen.

Huidziekten.nl: Methotrexaat onderdrukt in lage doseringen het afweersysteem en remt ontstekingen. In hogere doseringen remt het de groei van sommige tumoren. Het heeft een remmend effect op celdeling.

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie in beperkte globale bewoordingen niet onderscheidend is voor de verschillende systemische middelen. Daarom is in de inleidende tekst van de consultkaart de volgende zin geplaatst: 'Alle medicijnen remmen de ontstekingsreactie en/of onderdrukken de afweer, zodat uw eczeem minder wordt.'

1.2 Frequentie:

FK: Bij een matig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring 20–50 ml/min; sommige fabrikanten vermelden 30-60 ml/min): de dosering aanpassen tot 50% van de normale dosis.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Aanbevolen wordt om te starten met een proefdosis van 5 mg / week, waarna controle van haemogram en leverfuncties moeten plaatsvinden. De dosis kan geleidelijk worden verhoogd, maar dient in het algemeen niet hoger te zijn dan 25 mg per week.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Methotrexate is usually given as a single weekly dose. The dose range for MTX in AD patients is extrapolated from its use in psoriasis, and is between 7.5 and 25 mg weekly.⁴² Divided dosing, given every 12 hours for 3 doses, is an alternative method for dosing MTX. Methotrexate is readily available in solution (for intramuscular or subcutaneous injection) and oral tablet

CBG (SmPC Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Niet specifiek voor AE genoemd. Patiënten moeten duidelijk geïnformeerd worden dat Methotrexaat Sandoz eenmaal per week, en niet eenmaal per dag, moet ingenomen worden.

Consensus: 'Eén keer per week slikt u uw pillen of geeft u uzelf een injectie.'

1.3 Moment van inname

CBG (SmPC Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Dosering: De tabletten moeten 1 uur vóór of 1,5-2 uur na de maaltijd worden ingenomen.

CBG (Patiëntenbijsluiter Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De tabletten moeten 1 uur vóór of 1,5-2 uur na de maaltijd worden ingenomen.

FK: niet genoemd

Consensus: 'Dat doet u 1 uur voor de maaltijd of 1,5 tot 2 uur erna.'

1.4 Behandelduur

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Er is tot nu toe geen literatuur beschikbaar over het langdurig gebruik (> 24 weken) van MTX bij CE. In de dagelijkse praktijk is de ervaring dat langdurig gebruik van MTX (> 1 jaar) bij CE veilig gegeven kan worden.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Niet genoemd

(Schram et al. 2011): Both treatments achieved clinically relevant improvement and were safe in the short term.

(Roekevisch et al. 2018): Methotrexate and azathioprine seem to be effective and safe long-term therapies for adult patients with severe AD. The results of this observational follow-up study show that MTX and AZA both seem to be effective and safe treatment options and maintain their efficacy for 2 years after start of treatment in a number of adult patients with severe AD.

(Gerbens et al. 2017): In this 5 year follow up study we demonstrated no significant difference in efficacy and safety between MTX and AZA as maintenance treatments for patients with moderate-to-severe AD. The minimal clinically important differences (MCID) of SCORAD (8.7), EASI (6.6) and POEM (3.4)²¹ were observed for both therapies, indicating clinically important improvement in AD severity at year 5 compared to baseline. Long-term safety resulted in a small number of (S)AEs related to study treatment and most were considered of mild to moderate severity. Eleven SAEs occurred, of which three were possibly related to the use of study medication.

Consensus: 'U kunt dit medicijn langer dan 5 jaar gebruiken.' De werkgroep heeft hiertoe besloten vanwege de ervaring van langdurig gebruik van methotrexaat bij psoriasis en reumatoïde artritis patiënten en bovengenoemde studie van Gerbens et al.

1.5 Monitoring

FK: controleer regelmatig het bloedbeeld in verband met beenmergremming, die ook na staken van de therapie nog kan optreden. Tijdens de behandeling (de eerste 2 weken iedere week, daarna om de week gedurende de volgende maand en vervolgens ten minste 1x/maand gedurende de eerste zes maanden en daarna ten minste elke drie maanden): onderzoek van de mond en keel om eventuele slijmvliesveranderingen op te sporen, volledige bloedceltelling met differentiële – en plaatjestelling, leverfunctie.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Vooraf: Zwangerschap uitsluiten (teratogeen), X-Thorax, bloedbeeld, serum kreatinine, gamma-GT, ALAT, ASAT, serum albumine, hepatitis serologie. PIINP bepaling is te overwegen. Starten met proefdosis van 5 mg / week: na 1 week herhalen bloedbeeld, serum kreatinine en gamma-GT, ALAT, ASAT. Vervolg: Bloedbeeld, serum kreatinine, gamma-GT, ALAT, ASAT. PIINP bepaling is te overwegen. (Zie monitorschema tabel 6) Eerste 3 maanden frequent, bv 1x per maand, daarna volstaat bij normale leverwaarden en al naar gelang het risico

profiel van de patiënt, een minder frequente controle, bv 1x per 2-3 maanden. Bij verandering dosis: weer 3x 1x per maand, vervolgens 1x per 2-3 maanden

BAD (Richtlijn methotrexaat 2016): Full blood count, liver function tests, and urea and electrolytes (U&Es) need to be repeated every 1–2 weeks for the first month and until a steady dosing regimen is achieved – FBC should be performed before dosing in week 2. Once the patient is on a stable dose, the assessment can be performed every 2–3 months. Patients with risk factors such as renal insufficiency or advanced age may need closer monitoring, both at the onset of treatment and after dosage increases.

AAD: Baseline + Follow-up: -CBC/differential/platelets, liver function weekly for 2-4 wk and 1 wk after each major dose increase, then every 2 wk for 1 mo and every 2-3 mo while on stable doses. - Renal function every 6-12 mo. -Annual TB testing. -HCG as indicated

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd.

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie niet onderscheidend genoeg is voor de verschillende systemische middelen en heeft daarom deze informatie niet meegenomen op de consultkaart.

2.1 Effectiviteit (extra)

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Na 12 weken was de gemiddelde daling in SCORAD in de MTX groep 42% tov vooraf. Er was sprake van een verbetering van kwaliteit van leven van 24% (Skindex). Achttien patiënten continueerden de MTX na 12 weken, en na 24 weken was de gemiddelde daling van de SCORAD in deze groep 48% t.o.v. vooraf.

De eerste prospectieve open studie met MTX bij volwassen patiënten met matig tot ernstig CE is gepubliceerd in 2007 [Weatherhead 2007]. In deze studie werden 12 patiënten 24 weken behandeld met MTX: na een testdosis van 5 mg / week werd een opklimmende dosisschema gehanteerd vanaf 10 mg / week. De mediane dosis was 15 mg / week. De gemiddelde verbetering in SASSAD score na 24 weken was 52% ten opzichte van baseline. Tevens was er een significante verbetering in kwaliteit van leven, aangedaan lichaamsoppervlak en VAS scores voor slapeloosheid en jeuk.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): One open-label, dose-ranging, prospective trial of MTX for the treatment of moderate to severe AD in adults demonstrated a disease activity reduction of 52% from baseline via SASSAD scoring (CI 45-60%)

Another single-blind trial by Schram et al randomized individuals to take either MTX (10-22.5 mg/wk) or AZA (1.5-2.5 mg/kg/d) over a 24 week period.³³ At 12 weeks of therapy, both the MTX group and the AZA group had statistically significant clinical improvement (severity scoring 42% and 39%, respectively, P=0.52)

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): An open 24 week dose escalation clinical trial involving 12 adult patients investigated the efficacy of increasing doses MTX (Weatherhead et al. 2007). The starting dose of 10mg/week was increased weekly in steps of 2.5mg/week until clinical efficacy was seen. The skin score SASSAD improved by 52% during 24 weeks.

The median dose administered was 15 mg MTX/week.

(Roekevisch et al. 2014): MTX was equally efficacious as AZA with a mean improvement in SCORAD of 42% and of 26% in quality of life (SKINDEX) after 12 weeks of treatment in a head-to-head trial. . At week 24 the relative reduction of the mean SCORAD was 48%.

CBG (SmPC Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Niet genoemd voor de indicatie AE.

(Gerbens et al. 2017): Relatieve reductie is 56.9% (intention-to-treat) en 52.8% (descriptive analysis).

Consensus: 'Redelijk effect op de klachten.' (Gemiddelde verbetering van 42% (gemeten na 24 weken)- 52% (ook gemeten na 24 weken behandeling, maar in een andere studie). Na 5 jaar is er nog steeds sprake van een verbetering tot 32.3%.)

2.2 Effect op jeuk

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Niet genoemd

(Schram et al. 2011): Verbetering van 2.5 punten op de VAS schaal (1-10).

Expert opinion: Gemiddeld goed effect op de jeuk.

Consensus: 'Redelijk effect op de jeuk.' (Verbetering van 2.5 punten op een schaal van 1-10 na 12 weken.)

2.3 Effect op pijn

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Niet genoemd

Consensus: Er is onvoldoende informatie beschikbaar om deze vraag goed te kunnen beantwoorden. De werkgroep heeft daarom besloten deze vraag niet op te nemen in de consultkaart en de vraag te veranderen naar 'wat is het effect op de klachten?'. Waar mogelijk wordt jeuk apart benoemd.

3 Effect na... (periode)

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Het klinisch effect treedt over het algemeen pas op na enkele weken.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): The average time to maximum effect averages 10 weeks, with minimal to no further efficacy after 12 to 16 weeks with further dose escalation

CBG (SmPC Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Als er geen respons is na 8 weken met de maximale dosering, moet de inname van methotrexaat gestaakt worden.

(Schram et al. 2011): Gemeten op 12 weken, geen data van eerdere momenten.

Consensus: 'Klachten verminderen binnen enkele weken tot 10 weken.' (combinatie van informatie van de NVDV en AAD richtlijn en de bovengenoemde SmPC)

4.1 Risico's/bijwerkingen

FK: De ernstigste bijwerkingen van methotrexaat zijn beenmergdepressie, pulmonale toxiciteit, hepatotoxiciteit, renale toxiciteit, neurotoxiciteit, trombo-embolische voorvallen, anafylactische shock en Stevens-Johnsonsyndroom.

Zeer vaak (> 10%): stomatitis, dyspepsie, verlies van eetlust, buikpijn, misselijkheid, braken, ontstekingen en zweren in de slijmvliezen van mond en keel (vooral gedurende de eerste 24–48 uur en bij orale toediening). Stijging van leverenzymwaarden (ALAT, GPT, ASAT, GOT, alkalisch fosfatase en bilirubine).

Vaak (1–10%): diarree (vooral gedurende de eerste 24–48 uur). Exantheem, erytheem, jeuk.

Hoofdpijn, moeheid, slaperigheid. Pneumonie, interstitiële alveolitis/pneumonitis die vaak gepaard

gaat met eosinofilie, mondulcera, diarree, exantheem, erytheem en jeuk. Leukopenie, anemie, trombocytopenie

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De meest voorkomende bijwerkingen waren infecties, gastro-intestinale bijwerkingen en laboratorium afwijkingen (haemogram, leverfuncties).

Gastro-intestinale bijwerkingen en / of leverfunctiestoornissen werden gevonden bij 5 patiënten, waarvan 3 patiënten de MTX tijdelijk moesten staken

De twee belangrijkste bijwerkingen geassocieerd met MTX behandeling zijn beenmergsuppressie en hepatotoxiciteit [NVDV Richtlijn Psoriasis 2011].

Misselijkheid en overige gastro-intestinale symptomen kunnen orale inname van MTX bemoeilijken.

Deze bijwerkingen kunnen verminderen bij parenterale toediening (bv injectie) [Guidelines of care JAAD 2014] Foliumzuur (o.a. 5 mg / week) zal net als bij psoriasis de hematologische en gastro-intestinale bijwerkingen kunnen doen verminderen.

Ernstige bijwerkingen als beenmergdepressie en longfibrose (zowel bij kortdurend als langdurig gebruik) kunnen optreden. In de literatuur zijn er aanwijzingen dat beenmergdepressie vaak reversibel is na verlagen van de dosering of stoppen van de MTX [Weatherhead 2007, Lyakhovitsky 2010, Guidelines of care JAAD 2014]. Risico op huidkanker en lymfomen is gerapporteerd, alhoewel sommige gevallen lymfomen die waren ontstaan bij lage dosis MTX, in regressie gingen na stoppen van de MTX [Guidelines of care JAAD 2014].

De prevalentie en ernst van de bijwerkingen zijn afhankelijk van de dosis en het doseringsschema. Wanneer bijwerkingen optreden, moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken en moeten maatregelen worden genomen, zoals het suppleren van folinezuur bij overdosering [NVDV Richtlijn Psoriasis 2011].

Het risico van leverfibrose of cirrose is beperkt wanneer goede screening en monitoring worden verricht. Alcoholconsumptie, obesitas, hepatitis en diabetes mellitus, vergroten het risico van hepatotoxiciteit [NVDV Richtlijn Psoriasis 2011].

Foliumzuur supplementatie wordt aanbevolen bij alle CE patiënten met MTX therapie, om de kans op hematologische en gastro-intestinale toxiciteit te verminderen. Uit de literatuur wordt er geen eenduidig schema geadviseerd. Over het algemeen wordt een dosis van 1mg / dag geaccepteerd, tot maximaal 5mg / dag, afhankelijk van de patiënt. Meest gehanteerde dosis is 5 mg / week de dag na MTX inname. De dosis foliumzuur kan op de dag van MTX inname overgeslagen worden.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): There is very limited data that addresses the safety of MTX use in AD patients specifically. The side effect profile of methotrexate is well-known, however, and thought to be similar in AD patients as with others taking the medication for other cutaneous indications.

Nausea and other gastrointestinal symptoms may preclude oral administration. Such symptoms usually abate when given parenterally. Severe adverse effects, including bone marrow suppression and pulmonary fibrosis, can occur. Risk for skin cancer and lymphoma has been reported, though some cases of lymphoma arising during low dose treatment have regressed on drug discontinuation. Pulmonary fibrosis may occur with short or long term use of the medication, such that patients with pulmonary diseases (asthma, chronic cough, etc) may not be candidates.

Folic acid supplementation is recommended for all patients with AD taking MTX to reduce the likelihood of hematologic and gastrointestinal toxicity.

While the cumulative dose of MTX given to an individual should be documented in the medical record, its relevance to monitoring for hepatic toxicity (including potential liver biopsy) in AD patients is unclear and cannot be directly postulated from its relevance in psoriasis patients.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Drug safety data for MTX is largely derived from clinical experience from other low

dose indications for MTX, indicating liver toxicity and teratogenicity as main areas of concern. There is no AE specific safety data available for MTX.

CBG (SmPC Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Er is gerapporteerd dat methotrexaat fertiliteitsstoornissen, oligospermie, menstratiestoornissen en amenorroe bij de mens veroorzaakt, tijdens en gedurende een korte periode na stopzetting van de behandeling. Bovendien veroorzaakt methotrexaat embryotoxiciteit, abortus en foetale afwijkingen bij de mens. Daarom moeten de eventuele risico's van effecten op de reproductie besproken worden met mannelijke en vrouwelijke patiënten in de geslachtsrijpe leeftijd.

Acute of chronische interstitiële pneumonie, vaak in samenhang met eosinofilie, kan optreden en er zijn sterfgevallen gerapporteerd. Door methotrexaat geïnduceerde longziekten, zoals pneumonitis, kunnen acuut optreden op ieder moment van de behandeling, zijn niet altijd volledig reversibel en kunnen optreden bij alle doseringen (zelfs bij lage doseringen van 7,5 mg/week). Tijdens behandeling met methotrexaat kunnen opportunistische infecties optreden, waaronder *Pneumocystis carinii*-pneumonie, die fataal kunnen aflopen. Als een patiënt pulmonaire symptomen heeft, moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van *Pneumocystis carinii*-pneumonie. Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een verminderde longfunctie. Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij aanwezigheid van inactieve chronische infecties (bijv. herpes zoster, tuberculose, hepatitis B of C), omdat die mogelijk geactiveerd kunnen worden.

Maligne lymfomen kunnen optreden bij patiënten die een lage dosis methotrexaat krijgen; in dit geval moet de behandeling stopgezet worden.

Zeer vaak: verlies van eetlust, nausea, braken, buikpijn, inflammatie en ulceratie van de slijmvliezen van mond en keel (vooral tijdens de eerste 24- 48 uur na toediening van Methotrexaat Sandoz).

Stomatitis, dyspepsie, stijging van leverenzymen (ALAT, (GPT), ASAT, (GOT), alkalisch fosfatase en bilirubine)

Vaak; Leukocytopenie, thrombocytopenie, anemie, hoofdpijn, vermoeidheid, sufheid. Pulmonale complicaties ten gevolge van interstitiële alveolitis/- pneumonitis en gerelateerde sterfte (onafhankelijk van de dosis en de duur van de behandeling met methotrexaat). Typische symptomen kunnen zijn: algemene malaise; droge, prikkelende hoest; kortademigheid die verergert tot dyspnoe in rust, borstpijn, koorts. Als dergelijke complicaties vermoed worden, moet de behandeling met Methotrexaat Sandoz onmiddellijk stopgezet worden en infecties (waaronder pneumonie) moeten uitgesloten worden, diarree, Exantheem, erytheem, jeuk

Extern verkregen commentaar: Mist u belangrijke informatie: 'Ja, duidelijke regel ontbreekt dat bijwerkingen altijd bij behandelend arts gemeld moeten worden, ook al staan ze in de bijsluiter. Er zou ergens iets moeten staan over hoelang je bijwerkingen (al dan niet vermeld) moet mogen/willen aankijken.

Consensus:

- De werkgroep heeft besloten i.v.m. de beschikbare ruimte alleen de bijwerkingen op te nemen die onder categorie zeer vaak vallen in de SmPC. De werkgroep raadt aan ook de andere bijwerkingen te benoemen aan en te bespreken met patiënten (o.a. hoe lang een patiënt een bepaalde bijwerking aan kan kijken).
- Als algemene zin zal bovenaan de consultkaart komen te staan: Deze medicijnen kunnen het risico op infecties en tumoren vergroten. U mag tijdens de behandeling met zo'n medicijn niet ingeënt worden met een levend vaccin.
- Het is belangrijk te beseffen en te noemen aan de patiënt dat dit bijwerkingen profiel niet ontstaan is door registraties van bijwerkingen bij atopisch eczeem patiënten (maar waarschijnlijk o.a. veelal transplantatiepatiënten), dit zou een vertekend beeld kunnen

geven. Het is daarom belangrijk bij de patiënt te benadrukken dat ze bijwerkingen vooral moeten melden; het zou zinvol zijn om dit prospectief te gaan vervolgen.

4.2 Invloed op andere aandoeningen

FK: contra-indicaties: ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring < 20 ml/min of serumcreatinine > 2 mg/dl); gestoorde leverfunctie (serumbilirubinewaarden > 5 mg/dl of 85,5 micromol/l); beenmerginsufficiëntie zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie, ernstige anemie; ernstige acute of chronische infecties, zoals tuberculose, HIV of andere immunodeficiëntiesyndromen; mond- en maag-darmulcera, stomatitis; alcoholmisbruik

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Absolute contra-indicaties: Contra-indicaties voor het gebruik van MTX zijn ernstige infecties, ernstige lever- of nieraandoeningen, aandoeningen van het beenmerg, een actieve kinderwens (zowel bij mannen als vrouwen), zwangerschap of borstvoeding, slechte longfunctie of pulmonale fibrose, alcohol abus, immuundeficiënties, acuut ulcus pepticum of drugsgebruik [NVDV Richtlijn Psoriasis 2011]. Ook maligniteiten (actueel of in voorgeschiedenis, in het bijzonder hematologische of cutane maligniteiten, met uitzondering van het basaalcelcarcinoom), gelijktijdige UV behandeling, gecontraïndiceerde comedatie, vaccinatie met levende vaccins en jicht. Een relatieve contra-indicatie kunnen nier-of leveraandoeningen zijn, zeer hoge leeftijd, colitis ulcerosa, hepatitis B of C in de voorgeschiedenis, slechte therapietrouw, gastritis, diabetes mellitus, decompensatio cordis [NVDV Richtlijn Psoriasis 2011] en verminderde longfunctie of chronische longziekten.

Ook gelden de standaard relatieve contra-indicaties bij behandeling met immunosuppressiva zoals voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen.

Voorafgaand langdurige behandeling met MTX, psoriasis veroorzaakt door een ernstige infectie of geneesmiddelen (bèta-5 blokkers, lithium, anti-malaria middelen), leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkalinmie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Pulmonary fibrosis may occur with short or long term use of the medication, such that patients with pulmonary diseases (asthma, chronic cough, etc) may not be candidates.

CBG (SmPC Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Methotrexaat dient met grote voorzichtigheid te worden toegepast, als hier al voor gekozen wordt, bij patiënten met een significante huidige of eerdere leveraandoening, vooral wanneer deze is veroorzaakt door alcohol. Methotrexaat is gecontra-indiceerd bij bilirubinewaarden >5 mg/dl (85.5 µmol/L)

Extra voorzichtigheid moet in het algemeen in acht genomen worden bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus, aangezien in geïsoleerde gevallen hepatocirrose optrad tijdens methotrexaatbehandeling zonder intermitterende stijging van transaminasen.

De nierfunctie moet gecontroleerd worden aan de hand van nierfunctietesten en een urineanalyse. Aangezien methotrexaat voornamelijk via de nieren wordt geëlimineerd, zijn er verhoogde serumconcentraties te verwachten in geval van nierinsufficiëntie, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen.

Bij patiënten met pathologische vloeistofaccumulatie in de lichaamsholten ("derde compartiment"), zoals ascites of pleura-effusies, is de plasmaeliminatiehalfwaardetijd van methotrexaat verlengd. Pleura-effusies en ascites moeten gedraineerd worden voordat de behandeling met methotrexaat wordt gestart. Conditie die leiden tot dehydratie, zoals emesis, diarree en, stomatitis, kunnen de toxiciteit van methotrexaat verhogen door stijging van de geneesmiddelspiegel.

Consensus:

- I.v.m. de beschikbare ruimte heeft de werkgroep besloten alleen de absolute contra-indicaties van de NVDV richtlijn 2014 op te nemen in de consultkaart; aandoeningen aan de lever of nieren, verstoorde beenmergfunctie, slechte longfunctie of fibrose in longen (littekens in de longen), afweerstoornissen, maagzweer, jicht'.
- Als algemene zin zal bovenaan de consultkaart komen te staan: U mag tijdens de behandeling niet ingeënt worden met een levend vaccin. Deze behandelingen geven een verhoogd risico op infecties en maligniteiten.'

5. Interacties

FK: Gelijktijdige vaccinatie met levend virus is gecontra-indiceerd. Niet gelijktijdige gebruiken met potentieel hepatotoxische middelen (zoals leflunomide, azathioprine, sulfasalazine, retinoïden) tenzij strikt noodzakelijk en gebruik van alcohol vermijden. De concentratie van niet-eiwitgebonden methotrexaat kan worden verhoogd door stoffen die methotrexaat uit zijn plasma-eiwitbinding kunnen verdringen, zoals salicylaten en andere NSAID's, sulfonamiden, cotrimoxazol, fenytoïne, orale anticonceptiva, tetracyclinen en chlooramfenicol. NSAID's en andere zwakke organische zuren zoals lisdiuretica en protonpompremmers kunnen de uitscheiding via de nieren vertragen, waardoor de toxische grens eerder bereikt kan worden. Foliumzuur kan de effectiviteit van methotrexaat verminderen; foliumzuurdeficiëntie kan de toxiciteit doen toenemen.

Methotrexaat verhoogt de plasmaspiegel van mercaptopurine. De halfwaardetijd van 5-fluoro-uracil kan toenemen. De instelling op carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne of valproïnezuur kan tijdelijk worden beïnvloed tijdens de chemokuur met 'high dose'-methotrexaat, met als mogelijk gevolg een te lage concentratie van het anti-epilepticum. Andersom kan de methotrexaatconcentratie dalen door carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital. Dit 'omgekeerde effect' op methotrexaat is echter ondergeschikt aan het effect op het anti-epilepticum. De effectiviteit van methotrexaat kan worden verminderd door tamoxifen of door methylxanthines (vermijd overmatig gebruik van drank met coffeïne). Foliumzuurbevattende vitaminepreparaten kunnen de werking van methotrexaat verstoren.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Relatieve contra-indicaties: Gelijktijdige behandeling met nefrotoxische geneesmiddelen (zie geneesmiddeleninteracties), polymedicatie (onder andere bij HIV). Gelijktijdig gebruik van andere systemische immunosuppressiva, systemische retinoïden of therapie met retinoïden vier weken vóór de geplande aanvang van de behandeling met MTX.

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

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die tegelijkertijd AZA of retinoïden gebruiken. Sommige non-sferoïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) kunnen MTX spiegels verhogen en daardoor ook de MTX toxiciteit, vooral wanneer hoge doses MTX worden gegeven. Daarom wordt geadviseerd om NSAID's in te laten nemen op andere tijdstippen de dag dan MTX. Gelijktijdige behandeling met fototherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA schade en mogelijke foto carcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling [Guidelines of care JAAD 2014].

CBG (SmPC Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Methotrexaat Sandoz is gecontra-indiceerd bij: ernstig verminderde leverfunctie, als het serum bilirubine meer dan 5 mg/dl (85,5 µmol/l) is (zie ook

rubriek 4.2), • alcoholmisbruik, • ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van minder dan 20 ml/min, of een serumcreatinine van meer dan 2 mg/dl (zie ook rubriek 4.2 en 4.4), • bestaande bloeddyscrasieën zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie, of • significante anemie, • immunodeficiëntie, • ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose en HIV • stomatitis, ulcera van de mondholte en bekend actief gastro-intestinaal ulcuslijden, gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Omwille van zijn potentieel toxisch effect op de lever, mogen geen bijkomende hepatotoxische geneesmiddelen voorgeschreven worden tijdens de behandeling met methotrexaat, tenzij dit absoluut noodzakelijk is, en het gebruik van alcohol moet vermeden of sterk beperkt worden. Vitaminepreparaten of andere producten die foliumzuur, folinezuur of derivaten daarvan bevatten, kunnen de effectiviteit van methotrexaat verminderen

Effect van andere geneesmiddelen op de kinetiek van methotrexaat - Verhoging van methotrexaat blootstelling: Salicylaten, fenylbutazon, fenytoïne, barbituraten, tranquillizers, orale contraceptiva, tetracyclines, amidopyrine derivaten, sulfonamiden en p-aminobenzoëzuur verdrijven methotrexaat van zijn bindingsplaatsen op serumalbumine en verhogen bijgevolg de biologische beschikbaarheid (indirecte dosisverhoging). Probenecide en zwakke organische zuren kunnen ook de tubulaire secretie van methotrexaat verminderen, en veroorzaken daardoor ook indirecte dosisverhogingen. Antibiotica, zoals penicillines, glycopeptiden, sulfonamiden, ciprofloxacin en cefalotine, kunnen in individuele gevallen de renale klaring van methotrexaat verminderen, zodat verhoogde serumconcentraties van methotrexaat, met gelijktijdige hematologische en gastro-intestinale toxiciteit, kunnen optreden. De gelijktijdige toediening van protonpompinhibitoren zoals omeprazol of pantoprazol kan leiden tot interacties: de gelijktijdige toediening van methotrexaat en omeprazol leidde tot een vertraagde renale eliminatie van methotrexaat. In combinatie met pantoprazol werd in één geval een inhibitie van de renale eliminatie van de metaboliet 7-hydroxy-methotrexaat met myalgie en rillingen gerapporteerd. In dierexperimenten leidden niet-steroid anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) waaronder salicylzuur tot een verminderde tubulaire secretie van methotrexaat waardoor de toxische effecten toenamen. Maar in klinische studies waarin NSAIDs en salicylzuur gelijktijdig werden toegediend aan patiënten met reumatoïde artritis, werd er geen toename van de bijwerkingen waargenomen. De behandeling van reumatoïde artritis met deze geneesmiddelen kan voortgezet worden tijdens de behandeling met lage doses methotrexaat, maar alleen onder strikt medisch toezicht. Met een vertraagde klaring van methotrexaat moet rekening worden gehouden in combinatie met andere cytostatica. Verlaging van methotrexaat blootstelling: Men moet opletten voor farmacokinetische interacties tussen methotrexaat en anticonvulsiva (verlaagde bloedspiegels van methotrexaat). Orale antibiotica zoals tetracyclines, chlooramfenicol en niet-absorbeerbare breedspectrum antibiotica kunnen de intestinale absorptie van methotrexaat verminderen of interfereren met de Sandoz B.V.

Enterohepatische circulatie: door inhibitie van de darmflora of onderdrukking van het bacterieel metabolisme. Colestyramine kan de niet-renale uitscheiding van methotrexaat verhogen door de enterohepatische circulatie te onderbreken. Effect van methotrexaat op kinetiek van andere geneesmiddelen: Men moet opletten voor farmacokinetische interacties tussen methotrexaat en 5-fluorouracil (verhoogde $t_{1/2}$ van 5-fluorouracil). Methotrexaat kan de klaring van theofylline verminderen. Bijgevolg moeten de bloedspiegels van theofylline gecontroleerd worden in geval van gelijktijdige toediening van methotrexaat. Methotrexaat leidt tot verhoogde plasmaspiegels van mercaptopurines. Bijgevolg kan de combinatie van deze geneesmiddelen een dosisaanpassing vereisen. Overige interacties: Regelmatig verbruik van alcohol en de toediening van andere hepatotoxische geneesmiddelen verhogen het risico op hepatotoxische effecten van methotrexaat.

Patiënten die potentieel hepatotoxische en hemotoxische geneesmiddelen innemen tijdens de behandeling met methotrexaat (bijv. leflunomide, azathioprine, sulfasalazine, en retinoiden), moeten strikt gecontroleerd worden op een eventueel toename van de hepatotoxiciteit. Het gebruik van alcohol moet vermeden worden tijdens de behandeling met Methotrexaat Sandoz. Toediening van andere hemotoxische geneesmiddelen (bijv. metamizol) vergroot de kans op ernstige hemotoxische effecten van methotrexaat. Bij (voor)behandeling met stoffen die bijwerkingen op het beenmerg kunnen hebben (bijv. sulfonamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol, chlooramfenicol, pyrimethamine), moet het risico op uitgesproken hematopoëtische stoornissen tijdens de behandeling met methotrexaat in acht genomen worden. Overmatig gebruik van cafeïne- of theofylline-bevattende dranken (koffie, cafeïnebevattende frisdranken, zwarte thee) moet vermeden worden tijdens de behandeling met methotrexaat, aangezien de werkzaamheid van methotrexaat kan afnemen als gevolg van een mogelijke interactie tussen methotrexaat en de methylxanthines ter hoogte van de adenosine receptoren. Gecombineerd gebruik van methotrexaat en leflunomide kan het risico op pancytopenie verhogen. In het bijzonder bij orthopedische chirurgie waarbij de gevoeligheid voor infecties hoog is, moet een combinatie van methotrexaat met immunomodulerende geneesmiddelen met voorzichtigheid worden gebruikt. Anaesthetica op basis van stikstofoxide versterken het effect van methotrexaat op het foliumzuurmetabolisme en leiden tot ernstige, onvoorspelbare myelosuppressie en stomatitis. Dit kan verminderd worden door de toediening van calciumfolinaat.

De gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die een folaattekort veroorzaken (bijv. sulfonamiden, trimethoprim/sulfamethoxazol), kan leiden tot een verhoogde toxiciteit van methotrexaat.

Bijzondere voorzichtigheid is dus vereist bij patiënten met een bestaand foliumzuurtekort. Aan de andere kant kan de gelijktijdige toediening van folinezuur bevattende geneesmiddelen of vitaminepreparaten die foliumzuur of derivaten bevatten, de werkzaamheid van methotrexaat verstoren.

Consensus: I.v.m. de beschikbare ruimte op de consultkaart en de uitgebreidheid van de antwoorden op deze vraag heeft de werkgroep besloten de interacties niet op de consultkaart op te nemen.

6. Beperkingen door het medicijn

FK: Zwangerschap: Gebruik is gecontra-indiceerd. Vrouwen wordt aanbevolen een genetisch adviescentrum te raadplegen, voor mannen wordt overweging van de mogelijkheid van cryopreservatie van sperma aanbevolen. Borstvoeding: gecontra-indiceerd.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Het gebruik van MTX is gecontra-indiceerd bij zwangerschap. Zwangerschap moet worden uitgesloten voor het begin van de behandeling [Farmacotherapeutisch Kompas]. Ook het geven van borstvoeding is gecontra-indiceerd [Farmacotherapeutisch Kompas].

CBG (SmPC Methotrexaat Sandoz 2,5 mg, tabletten): Methotrexaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). In dierstudies toonde methotrexaat een reproductieve toxiciteit, in het bijzonder tijdens het eerste trimester (zie rubriek 5.3). Methotrexaat bleek teratogeen te zijn bij de mens; er is gerapporteerd dat het aanleiding gaf tot foetaal overlijden en/of congenitale afwijkingen. Aangezien methotrexaat wordt uitgescheiden in de moedermelk en toxiciteit kan veroorzaken bij kinderen die borstvoeding krijgen, is de behandeling gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3). Als het gebruik tijdens de periode van borstvoeding noodzakelijk zou worden, moet de borstvoeding gestopt worden voordat de behandeling wordt gestart. Symptomen van het centraal zenuwstelsel zoals vermoeidheid en verwarring, kunnen

optreden tijdens de behandeling. Methotrexaat Sandoz heeft een geringe of matige invloed op het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen.

NVDV (Richtlijn psoriasis 2017): Mannen en vrouwen in de vruchtbare jaren:

- adequate anticonceptieve maatregelen
- tijdens en min. 3 tot 6 maanden na staken

Extern verkregen commentaar: 'Ik mis de vaderwens in de consultkaart.'

Consensus:

- 'Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of heeft u een vaderwens? Of geeft u borstvoeding? Dan mag u dit medicijn niet gebruiken.
- U moet uw alcoholgebruik beperken tot een minimum.'

Mycofenolaat mofetil

1.1 Werking:

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): MMF is een purine biosynthese remmer. Het actieve bestanddeel van MMF en MPA interfereert met de novo purine biosynthese, waardoor synthese van DNA en RNA geremd worden (purine biosynthese remmers). Tevens wordt de proliferatieve respons van zowel B- als T lymfocyten geremd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Mycophenolate mofetil (MMF) is an immunosuppressant that blocks the purine biosynthesis pathway of cells via the inhibition of inosine monophosphate dehydrogenase. MMF selectively affects B-cells and T-cells, as other cells have purine scavenger mechanisms that compensate for this blockage, giving this medication a unique mechanism of action to treat inflammatory disorders.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): MMF is an immunosuppressant drug licensed in many European countries for treatment of systemic Lupus erythematosus and prevention of transplant rejection.

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (patiëntenbijsluiter Mycofenolaat mofetil Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten): Mycofenolaat mofetil Sandoz 500 mg bevat mycofenolaatmofetil. Dit behoort tot de groep geneesmiddelen die “immunosuppressiva” heten. Mycofenolaat mofetil Sandoz 500 mg wordt gebruikt om te voorkomen dat uw lichaam een getransplanteerd orgaan afstoot: • een nier, hart of lever

Huidziekten.nl: CellCept wordt in de dermatologie soms gebruikt als onderdeel van immunosuppressieve behandeling

Apotheek.nl: Mycofenolzuur onderdrukt de lichaamseigen afweer tegen vreemde cellen en remt ontstekingen.

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie in beperkte globale bewoordingen niet onderscheidend is voor de verschillende systemische middelen. Daarom is in de inleidende tekst van de consultkaart de volgende zin geplaatst: ‘Alle medicijnen remmen de ontstekingsreactie en/of onderdrukken de afweer, zodat uw eczeem minder wordt.’

1.2 Frequentie:

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De in de literatuur meest gebruikte onderhoudsdosering is 2 dd. 1000 mg [Neuber 2000, Grundmann-Kollmann 1999]. Soms wordt gestart met een lagere dosis (bv 2 dd. 500 tot 750 mg); indien er geen bijwerkingen optreden wordt na 1 week de dosis verhoogd tot 2 dd. 1000 mg.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Insufficient data exists to make recommendations regarding the optimal MMF dosing or duration of therapy for AD patients. Dosing ranges from 0.5-3 grams/day. Mycophenolate mofetil is available in oral suspension, capsules, and tablets, and is given twice daily. Dosing guideline: 1.0-1.5 g orally twice daily

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): MMF may be used (off label) for treatment of AE in adults in a dose up to 2g/d, if ciclosporin is not effective or not indicated

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Mycofenolaat mofetil Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten): Dosering alleen genoemd voor orgaantransplantaties.

Consensus: ‘U slikt uw pillen 2 keer per dag.’

1.3 Moment van inname:

CBG (SmPC Mycophenolaat mofetil Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten): *Wijze van toediening:* Orale toediening.

CBG (patiënteninformatie Mycophenolaat mofetil Mylan 500 mg): *Wijze van inname:* Neem de tabletten in hun geheel in met een glas water. • Breek de tabletten niet en maak ze niet fijn. • U kunt dit middel met of zonder voedsel innemen

CBG (patiënteninformatie Mycophenolaat mofetil Sandoz 500 mg): *Wijze van inname* • Neem de tabletten in hun geheel in met een glas water. • Breek ze niet en maak ze niet fijn.

CBG (patiënteninformatie Mycophenolaatmofetil Aurobindo 500 mg): *Wijze van innemen:* Slik de tabletten in hun geheel door met een glas water. • Ze mogen niet in stukken gebroken of fijngemalen worden.

FK: Oraal: op de lege maag innemen. Tablet niet fijnmaken, capsule niet openen en contact met huid en slijmvliezen vermijden in verband met aangetoonde teratogeniteit.

Consensus: 'U slikt uw pillen 2 keer per dag, voor, tijdens of na de maaltijd.'

1.4 Behandelduur:

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Lange termijn studies (>30 weken) naar de effectiviteit en veiligheid van MMF en MPA ontbreken vooralsnog.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): niet genoemd

CBG (SmPC Mycophenolaat mofetil Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten): niet genoemd

Consensus: 'Sommige mensen gebruiken dit medicijn meerdere jaren.' (Lange termijn studies (>30 weken) naar de effectiviteit en veiligheid van MMF ontbreken vooralsnog. Langere behandeling wordt in de praktijk in sommige gevallen echter wel toegepast.)

1.5 Monitoring

FK: Gedurende de eerste maand eenmaal per week het *complete bloedbeeld bepalen*, tijdens de tweede en derde maand iedere twee weken; daarna maandelijks gedurende het eerste jaar.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Vooraf: Bloedbeeld, kreatinine, gamma-GT, ALAT. Bespreek voorafgaand aan de behandeling de kinderwens, zowel bij vrouwen als bij mannen. Bij twijfel over zwangerschap, doe een zwangerschapstest. - Vervolg: Bloedbeeld, kreatinine, gamma-GT, ALAT. Frequentie: Elke twee weken in de eerste maand, daarna eens per maand en na 3 maanden gebruik eens per 3 maanden.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Baseline + Follow-up: -CBC/differential/platelets, liver function every 2 wk for 1 mo; then monthly for 3 mo; then every 2-3 mo thereafter. -HCG if indicated. Annual TB testing.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie niet onderscheidend genoeg is voor de verschillende systemische middelen en heeft daarom deze informatie niet meegenomen op de consultkaart.

2.1 Effectiviteit (extra)

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): In de studie van Neuber et al. [Neuber 2000] werden 10 volwassen patiënten met ernstig CE behandeld met 2 gr MMF / dag gedurende 12 weken. Het betrof hier een zeer therapieresistente groep, waarbij behandeling met CsA en / of interferon gamma niet effectief was. De 12 weken behandeling met MMF in deze groep resulteerde in een significante daling van de SCORAD vanaf week 2 (gemiddelde SCORAD daalde van 68.3 naar 22).

In de studie van Grundmann-Kollmann et al. werden 10 therapieresistente volwassen CE patiënten behandeld met MMF gedurende 8 weken in een open design [Grundmann-Kollmann 1999]. De eerste 4 weken werd behandeld met 2 gr / dag, week 5-8 kregen de patiënten 1 gr / dag. De follow-up periode was 20 weken. Vier en 8 weken na de start van de behandeling was er een significante daling van de gemiddelde SCORAD waarde t.o.v. vooraf.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Aggregate data on MMF use to treat AD is highly variable but overall does suggest that MMF is an alternative therapy for refractory AD. Efficacy is inconsistent. Haeck and colleagues treated 55 adult patients with severe AD with CSA for 6 weeks, and then subsequently switched 24 of these patients from CSA to MMF for 30 weeks.³⁴ Both CSA- and MMF-treated patients were monitored during this time period, and for 12 weeks after medication discontinuation. During the initial 10 weeks of MMF use, the SCORAD measurements were better for the patients who remained on CSA, and 7 patients in the MMF cohort required a limited oral corticosteroid course. Thereafter, efficacy was equal in both treatment groups, and side effects were comparable, mild, and temporary. This suggests the initial response to MMF was delayed, with improvement as drug levels increased. Clinical remission lasted longer for MMF-treated patients relative to CSA patients upon medication discontinuation.

In a retrospective chart analysis, Murray and Cohen reviewed 20 adult patients with moderate to severe AD who were treated with MMF.⁵⁷ Seventeen patients (85%) reported disease improvement within the first month of administration. Ten patients (50%) achieved disease clearance and were able to discontinue the medication

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): There is no controlled trial data available that would demonstrate the efficacy of MMF

against placebo or other immunosuppressive drugs. Some case reports or uncontrolled clinical trial data from adults indicate that it would be clinically effective in AE, Ballester et al 2009 in uncontrolled, retrospective study of 8 patients, Murray et al. 2007 in uncontrolled retrospective study of 20 patients.

(Roekevisch et al. 2014): One small trial(26) (n=50) investigated the efficacy of MMF vs. CsA as a maintenance treatment after induction treatment with CsA. Within 30 weeks of maintenance treatment, MMF and CsA were equally effective. For mycophenolate, montelukast, intravenous immunoglobulines and systemic glucocorticosteroids recommendations are impossible due to limited evidence

CBG (SmPC Mycophenolaat mofetil Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten): niet genoemd

Consensus: 'Redelijk goed effect op de klachten.' (In 1 studie aangetoond even effectief als ciclosporine na 30 weken, 44% verbetering in SCORAD.)

2.2 Effect op jeuk

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Mycophenolaat mofetil Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten): Niet genoemd

(Haeck et al. 2011): In the first 6 weeks, the number of patients with high quality of life was lower in the EC-MPS study arm in comparison with the CsA study arm (Fig 5). During the remainder of the maintenance phase there were no substantial differences between the two study arms. This was also the case for the VAS itch and sleeplessness (data not shown).

However, patients in the EC-MPS study arm used more rescue medication during the maintenance phase

Consensus: 'Waarschijnlijk een redelijk effect op de jeuk.' (In 1 studie aangetoond even effectief als ciclosporine voor afname van de jeuk, geen precieze percentages bekend.)

2.3 Effect op pijn

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Mycophenolaat mofetil Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten): Niet genoemd

Consensus: Er is onvoldoende informatie beschikbaar om deze vraag goed te kunnen beantwoorden. De werkgroep heeft daarom besloten deze vraag niet op te nemen in de consultkaart en de vraag te veranderen naar 'wat is het effect op de klachten?'. Waar mogelijk wordt jeuk apart benoemd.

3 Effect na... (periode)

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): niet genoemd

CBG (SmPC Mycophenolaat mofetil Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten): niet genoemd

(Haeck et al. 2011): Gestart wordt met 6 weken ciclosporine waarna over op mycophenolaat mofetil. Daarom moeilijk aan de hand van deze studie te benoemen na welke periode er effect van mycophenolaat mofetil verwacht mag worden.

Expert opinion: Meerdere weken tot maanden.

Consensus: 'Klachten verminderen binnen enkele weken tot enkele maanden.'

4.1 Risico's/bijwerkingen

FK: Zeer vaak (> 10%): misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, gastro-intestinale candidiasis. Urineweginfectie. Sepsis. Leukopenie, trombocytopenie, anemie. Moniliasis. Herpesinfecties van de huid en adnexa.

Vaak (1-10%): koorts, griepachtige verschijnselen, malaise, hoofdpijn, pijn, asthenie, gewichtsverlies. Bloeddrukveranderingen, vasodilatatie, tachycardie, oedeem. Systemische candidiasis. Infecties van de luchtwegen, pleurale effusie, dyspneu, hoest. Gastro-intestinale infecties (waaronder (CMV-)colitis), bloedingen, ulcus, anorexie, tandvleeshyperplasie, flatulentie, obstipatie, ileus. Hepatitis, geelzucht. Pancreatitis. Gestoorte nierfunctie. Pancytopenie, leukocytose. Benigne neoplasie van de huid, huidhypertrofie, huiduitslag, huid en/of vaginale candidiasis, alopecia, acne, carcinomen van de huid. Slaapstoornissen, angst, verwardheid, depressie, abnormaal denken, tremor, hypertonie, paresthesie, convulsies. Smaakstoornissen. Artralgie. Metabole veranderingen; elektrolyten, acidose, lipiden, hyperglykemie, hyperurikemie, stijging van leverenzymwaarden (incl. alkalische fosfatase en lactaatdehydrogenase). Flebitis en trombose bij de toedieningsplaats.

Wees voorzichtig bij gebruik van immunosuppressieve middelen omdat er meer kans is op (opportunistische) infecties, lymfomen en andere maligniteiten, in het bijzonder van de huid. Daarom blootstelling aan zonlicht en UV-straling zoveel mogelijk beperken door het dragen van beschermende kleding en het gebruik van zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor. Bij

immunosuppressieve patiënten bedacht zijn op het optreden van hepatitis B- of hepatitis C-reactivatie, BK-virus-geassocieerde nefropathie en JC-virus-geassocieerde PML.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De meest voorkomende bijwerkingen tijdens het gebruik van MMF zijn gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree, buikpijn), hematologische bijwerkingen (leukopenie, trombopenie, anemie) en moeheid en hoofdpijn. De gastro-intestinale bijwerkingen en hoofdpijn en moeheid zijn niet dosis afhankelijk en lijken de therapietrouw niet negatief te beïnvloeden [Guidelines of care JAAD 2014]. Daarnaast is er een verhoogde infectiegevoeligheid (candidiasis, herpesinfecties van de huid). Bij gastro-intestinale bijwerkingen bij MMF kan MPA (mycopenolzuur) worden overwogen.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Mycophenolate mofetil is generally well tolerated, with nausea, vomiting, and abdominal cramping being the most common side effects. These GI symptoms may improve if the patient takes the enteric-coated formulation. The development of GI symptoms, along with headaches and fatigue, are not dose dependent and do not tend to negatively impact compliance. Rarely, hematologic (anemia, leukopenia, thrombocytopenia) and genitourinary (urgency, frequency, dysuria) symptoms have been reported. There is a theoretical risk of increased susceptibility to viral and bacterial infections while taking MMF, as is clearly observed in transplant patients. The applicability of this risk to AD patients is unknown. Similar to other immunosuppressive drugs, cutaneous malignancy and lymphoma are potential risks, although difficult to delineate for MMF given many reports involve multidrug therapy.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Gastrointestinal adverse events, such as nausea or diarrhea, are the most relevant side effect of MMF. They are most common during initiation of treatment and tend to

disappear during long term treatment. Leukopenia or thrombopenia may also occur.

(Roekevisch et al. 2014): niet genoemd

CBG (SmPC Mycopenolaat mofetil Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten): De voornaamste bijwerkingen die in verband worden gebracht met het gebruik van Mycopenolaat Mofetil in combinatie met ciclosporine en corticosteroiden zijn o.a. diarree, leukopenie, sepsis en braken, en er zijn aanwijzingen voor een verhoogde frequentie van bepaalde soorten infecties (zie rubriek 4.4)

Maligniteiten: Bij patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, waarbij een combinatie van geneesmiddelen is betrokken waaronder mycopenolaat-mofetil, bestaat een toegenomen risico van het ontwikkelen van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid (zie rubriek 4.4).

Opportunistische infecties: Alle transplantatiepatiënten hebben een verhoogd risico van opportunistische infecties en het risico neemt toe met de totale immunosuppressieve belasting. (zie rubriek 4.4). In vergelijkende klinische studies met nier- (2 g gegevens), hart- en levertransplantatiepatiënten die gedurende tenminste 1 jaar werden gevolgd, werd Mycopenolaat Mofetil toegediend (2 g of 3 g per dag) in combinatie met andere immunosuppressiva; bij deze patiënten waren de meest voorkomende opportunistische infecties candida mucocutaneus, cytomegalovirus, CMV-viremie/syndroom en Herpes simplex.

Bejaarde patiënten (≥ 65 jaar): In het algemeen kunnen bejaarde patiënten (≥ 65 jaar) een groter risico lopen van bijwerkingen tengevolge van immunosuppressie. In vergelijking met jongere personen kunnen oudere patiënten die Mycopenolaat Mofetil krijgen toegediend als onderdeel van een immunosuppressieve combinatietherapie, een verhoogd risico lopen van bepaalde infecties (inclusief weefselinvasieve cytomegalovirusinfectie) en mogelijke gastro-intestinale bloedingen en longoedeem.

Zeer vaak: Sepsis, gastro-intestinale candidiasis, urineweginfectie, herpes simplex, herpes zoster, Leukopenie, thrombocytopenie, anemie. Braken, abdominale pijn, diarree, misselijkheid

Vaak: Pneumonie, influenza, luchtweginfectie, luchtweg moniliasis, gastro-intestinale infectie, candidiasis, gastro-enteritis, infectie, bronchitis, faryngitis, sinusitis, schimmelinfectie van de huid, huid candidiasis, vaginale candidiasis, rhinitis, Huidkanker, benigne neoplasmata van de huid, Pancytopenie, leukocytose, Acidose, hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hyperglycemie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypofosfatemie, hyperuricemie, jicht, anorexie, Agitatie, verwarring, depressie, angst, abnormaal denken, slapeloosheid, Convulsie, hypertonie, tremor, slaperigheid, myasthenisch syndroom, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, dysgeusie, Tachycardie, Hypotensie, hypertensie, vasodilatatie, Pleurale effusie, dyspneu, hoest, Gastro-intestinale bloeding, peritonitis, ileus, colitis, maagzweer, duodenale zweer, gastritis, oesofagitis, stomatitis, obstipatie, dyspepsie, flatulentie, oprispingen, Hepatitis, geelzucht, hyperbilirubinemie, Huid hypertrofie, uitslag, acne, alopecia, Artralgie, Nierinsufficiëntie, Oedeem, pyrexie, rillingen, pijn, malaise, astenie, Verhoogde leverenzymen, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogd bloedureum, verhoogd bloedalkalinefosfatase, gewichtsafname

De volgende ongewenste effecten hebben betrekking op bijwerkingen uit ervaring sinds het in de handel brengen: Gastro-intestinaal: Tandvleeshyperplasie ($\geq 1 / 100$ tot $<1 / 10$), colitis inclusief cytomegalovirus colitis ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), pancreatitis ($\geq 1/100$ tot $<1/10$) en intestinale darmvlokkenatrofie.

Aandoeningen gerelateerd aan immunosuppressie: Ernstig levensbedreigende infecties, waaronder meningitis, endocarditis, tuberculose en atypische mycobacteriële infectie. Er zijn gevallen gemeld van met BK-virus geassocieerde nefropathie alsmede progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML) geassocieerd met JC-virus bij patiënten die met immunosuppressiva inclusief Mycofenolaat Mofetil behandeld werden. Er zijn meldingen van aplastische anemie en beenmergdepressie bij met Mycofenolaat Mofetil behandelde patiënten, waarvan enkele met fatale afloop

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: Er zijn geïsoleerde meldingen van interstitiële longziekte en pulmonaire fibrose bij patiënten die met mycofenolaat-mofetil werden behandeld in combinatie met andere immunosuppressiva, in sommige gevallen met fatale afloop. Er zijn ook meldingen van bronchiëctasieën bij kinderen en volwassenen.

Bloed en immuunsysteem: Patiënten die met Mycofenolaat Mofetil behandeld worden, dienen te worden gecontroleerd op neutropenie die gerelateerd kan zijn aan Mycofenolaat Mofetil zelf, co-medicatie, virale infecties of een combinatie van deze factoren

Gastro-intestinaal: Mycofenolaat Mofetil is in verband gebracht met een toegenomen incidentie van bijwerkingen van het spijsverteringsstelsel, waaronder infrequente gevallen van gastro-intestinale ulceratie, bloedingen en perforatie is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van Mycofenolaat Mofetil aan patiënten met een ernstige, actieve ziekte van het spijsverteringsstelsel

Extern verkregen commentaar:

- Mist u belangrijke informatie: 'Ja, duidelijke regel ontbreekt dat bijwerkingen altijd bij behandelend arts gemeld moeten worden, ook al staan ze in de bijsluiters. Er zou ergens iets moeten staan over hoelang je bijwerkingen (al dan niet vermeld) moet mogen/willen aankijken.
- Bijwerkingen bij mycofenolzuur zijn in de praktijk minimaal, in het schema lijkt het juist heel veel. Nadeel is dat dit middel vaak niet effectief is, maar is juist wel eerste keuze m.b.t bijwerkingen. In de drug survival studies bij CE, verricht in Groningen en Utrecht in relatief grote groepen (2x N=80) bleek dat drug survival van mycofenolzuur beperkt wordt door ineffectiviteit en drug survival van AZA door bijwerkingen. Ik denk dat een dermatoloog veel meer aan deze informatie

heeft als hij/zij met de patiënt bespreekt wat de voor- en nadelen zijn van de middelen dan bijsluiter teksten.

Consensus:

- De werkgroep heeft besloten i.v.m. de beschikbare ruimte alleen de bijwerkingen op te nemen die onder categorie zeer vaak vallen in de SmPC. De werkgroep raadt aan ook de andere bijwerkingen te benoemen aan en te bespreken met patiënten (o.a. hoe lang een patiënt een bepaalde bijwerking aan kan kijken).
- Als algemene zin zal bovenaan de consultkaart komen te staan: Deze medicijnen kunnen het risico op infecties en tumoren vergroten. U mag tijdens de behandeling met zo'n medicijn niet ingeënt worden met een levend vaccin.
- Het is belangrijk te beseffen en te noemen aan de patiënt dat dit bijwerkingen profiel niet ontstaan is door registraties van bijwerkingen bij atopisch eczeem patiënten (maar waarschijnlijk o.a. veelal transplantatiepatiënten), dit zou een vertekend beeld kunnen geven. Het is daarom belangrijk bij de patiënt te benadrukken dat ze bijwerkingen vooral moeten melden; het zou zinvol zijn om dit prospectief te gaan vervolgen.

4.2 Invloed op andere aandoeningen

FK: Wees voorzichtig bij ernstige, actieve ziekten van het spijsverteringsstelsel.

Vermijd toediening bij patiënten met HGPRT-deficiëntie zoals het Lesch-Nyhan- en het Kelley-Seegmiller-syndroom.

Gegevens over toepassing bij hart- of levertransplantatiepatiënten met een ernstige chronisch gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) of bij harttransplantatiepatiënten met ernstige parenchymale leverziekte zijn onvoldoende beschikbaar.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Absolute contra-indicaties: Overgevoeligheid voor MMF of MPA, een actieve kinderwens (zowel man als vrouw, tot 3 maanden na de behandeling met MMF/MPA) en lactatie [Farmacotherapeutisch Kompas], Ook maligniteiten (actueel of in voorgeschiedenis, in het bijzonder hematologische of cutane maligniteiten, met uitzondering van het basaalcelcarcinoom), ook een absolute contra-indicatie voor behandeling met MMF of MPA. Ook gelijktijdige UV behandeling, gecontra-indiceerde comedicatie, vaccinatie met levende vaccins en jicht.

De standaard relatieve contra-indicaties bij behandeling met immunosuppressiva, zoals voorafgaande potentieel carcinogene behandelingen (bijvoorbeeld arseen, PUVA $> 1000 \text{ J/cm}^2$ of 150-200 behandelingen), voorafgaand langdurige behandeling met MTX, psoriasis veroorzaakt door een ernstige infectie of geneesmiddelen (bèta-5 blokkers, lithium, anti-malaria middelen), leverfunctiestoornissen, hyperurikemie, hyperkalinmie, convulsies/epilepsie en onvoldoende effectiviteit in het verleden. Gelijktijdige behandeling met nefrotoxische geneesmiddelen (zie geneesmiddeleninteracties), polymedicatie (onder andere bij HIV). 148

Gelijktijdig gebruik van andere systemische immunosuppressiva, systemische retinoïden of therapie met retinoïden vier weken vóór de geplande aanvang van de behandeling met MMF/MPA. Ook zijn gebruik van drugs- of alcohol gerelateerde ziekten en misbruik van deze middelen en huidige behandeling met ricinusolie preparaten [NVDV Richtlijn Psoriasis 2011].

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): niet genoemd

CBG (SmPC Mycophenolaat mofetil Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten): Mycophenolaat Mofetil is een IMPDH (inosine monofosfaat dehydrogenase) remmer. Daarom moet het vermeden worden bij patiënten met de zeldzame hereditaire deficiëntie van hypoxanthine-guaninefosforibosyl-tranferase (HGPRT) zoals het Lesch-Nyhan- en het Kelley-Seegmiller-syndroom.

Consensus:

- I.v.m. de beschikbare ruimte heeft de werkgroep besloten alleen de absolute contra-indicaties van de NVDV richtlijn 2014 op te nemen in de consultkaart; jicht’.
- Als algemene zin zal bovenaan de consultkaart komen te staan: U mag tijdens de behandeling niet ingeënt worden met een levend vaccin. Deze behandelingen geven een verhoogd risico op infecties en maligniteiten.’

5. Interacties

FK: De plasmaconcentratie van mycofenolaatmofetil kan (ca. 30%) toenemen bij staken van een gelijktijdige behandeling met ciclosporine. Gelijktijdig gebruik met rifampicine bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken leidt tot afname van de mycofenolaatmofetilconcentratie; het meten van de mycofenolzuurconcentratie wordt (óók in combinatie met ciclosporine) aanbevolen. De combinatie met azathioprine, of sirolimus is onvoldoende onderzocht. Bij levertransplantatiepatiënten die behandeld worden met tacrolimus kan de blootstelling aan tacrolimus ca. 20% stijgen, wanneer mycofenolaatmofetil wordt toegediend; bij niertransplantatiepatiënten was de concentratie ongewijzigd.

Bij vaccinatie met levend verzwakt virus is er een risico van mogelijk ernstig (fataal) verlopende algemene systemische ziekte. De antilichaamreactie op andere vaccins kan afnemen.

Door concurrentie bij de tubulaire uitscheiding verhoogt mycofenolzuurglucuronide de plasmaconcentratie van aciclovir en vice versa, en mogelijk ook van andere geneesmiddelen die renaal tubulair worden uitgescheiden, zoals ganciclovir, valganciclovir en valaciclovir. Er is geen significante interactie bij combinatie met norfloxacin of metronidazol apart; echter bij combinatie met zowel norfloxacin als metronidazol is de micofenolzuurspiegel ca. 30% verlaagd. Bij combinatie met ciprofloxacin of amoxicilline kan gedurende de eerste dagen de dalspiegel van mycofenolzuur tot 50% verlagen; dosisaanpassing is echter pas noodzakelijk bij ontstaan van transplantaatdisfunctie. Bij gelijktijdige inname met antacida en protonpompremmers vermindert mogelijk de resorptie van mycofenolaat. Colestyramine vermindert de resorptie van mycofenolaat met circa 40% door de onderbreking van de enterohepatische kringloop. Bij combinatie met sevelameer mycofenolaatmofetil één uur vóór of drie uur na sevelameer toedienen in verband met een anders verminderde blootstelling aan mycofenolzuur.

Bronchiëctasie kan optreden bij gebruik van mycofenolaatmofetil in combinatie met andere immunosuppressiva, in sommige gevallen met terugkerende bovenste luchtweginfecties.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Bij vaccinatie met een levend verzwakt virus is er een risico van mogelijk ernstig (fataal) verlopende algemene systemische ziekte. Gelijktijdige inname met antacida en protonpompremmers vermindert mogelijk de resorptie van MMF. Colestyramine vermindert ook de resorptie van MMF. MMF verhoogt de plasmaconcentratie van Acyclovir en vice versa en mogelijk ook van andere geneesmiddelen die renaal tubulair worden uitgescheiden. De plasmaconcentratie van MMF kan toenemen bij het staken van een gelijktijdige behandeling met CsA. De concentratie MMF neemt af bij gelijktijdig gebruik met rifampicine. Gelijktijdige behandeling met fototherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA schade en mogelijke foto carcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling [Guidelines of care JAAD 2014].

AAD (Richtlijn atopisch eczeem): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): niet genoemd

CBG (SmPC Mycofenolaat mofetil Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten): Het wordt aanbevolen mycofenolaat mofetil niet gelijktijdig met azathioprine toe te dienen omdat een dergelijke combinatie niet is onderzocht.

Aciclovir: Bij co-medicatie van Mycofenolaat Mofetil en aciclovir zijn hogere aciclovirplasmaconcentraties waargenomen dan werden gezien bij de toediening van aciclovir afzonderlijk. De veranderingen in de farmacokinetische eigenschappen van MPAG (de fenolglucuronide van MPA) (MAPG toegenomen met 8 %) waren minimaal en worden niet als klinisch relevant beschouwd. Omdat zowel de MPAG-plasmaconcentratie als de aciclovirconcentratie verhoogd is bij nierfunctiestoornis bestaat de mogelijkheid dat Mycofenolaat Mofetil en aciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valaciclovir, elkaar beconcurreren wat betreft tubulaire uitscheiding, waardoor verdere stijgingen van de concentraties van beide middelen kunnen optreden. Antacida en protonpompremmers (PPI's): Een verminderde blootstelling aan MPA is waargenomen wanneer antacida, zoals magnesium- en aluminiumhydroxides, en PPI's, waaronder lansoprazol en pantoprazol, samen werden toegediend met mycofenolaat-mofetil.

Colestyramine: Na toediening van een enkelvoudige dosis Mycofenolaat Mofetil van 1,5 g aan normale gezonde vrijwilligers, die waren voorbehandeld met driemaal daags 4 g colestyramine gedurende 4 dagen, trad er een 40 % reductie van de AUC van MPA op. (Zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2.) Er dient voorzichtigheid betracht te worden tijdens co-medicatie vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaat-mofetil. Geneesmiddelen die de enterohepatische kringloop beïnvloeden: Voorzichtigheid dient betracht te worden bij geneesmiddelen die invloed hebben op de enterohepatische kringloop, vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid van mycofenolaat-mofetil. Ciclosporine A: De farmacokinetiek van ciclosporine A (CsA) werd niet beïnvloed door mycofenolaatmofetil. Als de gelijktijdige behandeling met ciclosporine daarentegen wordt beëindigd, kan een verhoging van MPA AUC van zo'n 30 % worden verwacht. Telmisartan Gelijktijdige toediening van telmisartan en mycofenolaat mofetil resulteerde in een verlaging van ongeveer 30% in de concentratie MPA.

Ganciclovir: Op grond van de resultaten uit een onderzoek met een enkelvoudige toediening van de aanbevolen doses van oraal Mycofenolaat Mofetil en intraveneus ganciclovir en van de bekende effecten van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van Mycofenolaat Mofetil (zie rubriek 4.2) en ganciclovir, kan worden verwacht dat de gecombineerde toediening van deze middelen (die competitief zijn voor renale tubulaire uitscheidingsmechanismen) zal leiden tot een toename van de concentratie van MPAG en ganciclovir. Een wezenlijke verandering van de farmacokinetiek van MPA wordt niet verwacht en aanpassing van de dosis van Mycofenolaat Mofetil is niet vereist. Bij patiënten met nierinsufficiëntie, aan wie Mycofenolaat Mofetil en ganciclovir of de prodrugs ervan, bijv. valganciclovir, samen worden toegediend, dienen de aanbevelingen voor de dosis van ganciclovir in acht te worden genomen en de patiënten dienen nauwkeurig te worden gevolgd.

Rifampicine: Bij patiënten die niet gelijktijdig behandeld werden met ciclosporine, had gelijktijdige toediening van Mycofenolaat Mofetil en rifampicine een verlaging van MPA-blootstelling (AUC₀₋₁₂) van 18 tot 70 % tot gevolg.

Sevelamer: Bij gelijktijdige toediening van Mycofenolaat Mofetil en sevelamer werd een vermindering van MPA C_{max} van 30 % en van AUC₀₋₁₂ van 25 % waargenomen, zonder dat dit klinische gevolgen had (bijv. afstoting van de graft). Het verdient echter aanbeveling om Mycofenolaat Mofetil minstens één uur voor of drie uur na sevelamer toe te dienen om de invloed op de absorptie van MPA te minimaliseren.

Norfloxacin en metronidazol: Bij gezonde vrijwilligers werd er geen significante interactie aangetoond toen Mycofenolaat Mofetil gelijktijdig werd toegediend met norfloxacin of

metronidazol apart. Als norfloxacin en metronidazol echter samen werden toegediend, werd de MPA-blootstelling na één enkele dosis Mycophenolaat Mofetil met ongeveer 30 % verminderd. Ciprofloxacin en amoxicilline met clavulaanzuur: in de dagen onmiddellijk na de start van orale ciprofloxacin en amoxicilline met clavulaanzuur is een afname van de dalspiegel MPA van ongeveer 50% gemeld bij niertransplantatiepatiënten. Dit effect leek te verminderen bij continueren van het antibioticumgebruik en verdween binnen een paar dagen na het staken van het antibioticumgebruik. Tacrolimus: Bij levertransplantatiepatiënten bij wie de behandeling met Mycophenolaat Mofetil en tacrolimus werd ingesteld, werden de AUC en Cmax van MPA, de actieve metaboliet van mycophenolaatmofetil, niet significant beïnvloed bij gelijktijdige toediening van tacrolimus. Als levertransplantatiepatiënten die met tacrolimus behandeld werden daarentegen meerdere doses Mycophenolaat Mofetil (1,5 g tweemaal daags, 's morgens en 's avonds) toegediend kregen, werd er een verhoging van ongeveer 20 % in tacrolimus AUC waargenomen. Andere interacties: Bij gelijktijdige toediening van probenecide en Mycophenolaat Mofetil bij apen is de AUC van MPAG driemaal verhoogd. Andere stoffen die in de niertubuli worden uitgescheiden kunnen derhalve concurreren met MPAG en daardoor kunnen de plasmaconcentraties van MPAG of van deze andere stoffen worden verhoogd

Consensus: I.v.m. de beschikbare ruimte op de consultkaart en de uitgebreidheid van de antwoorden op deze vraag heeft de werkgroep besloten de interacties niet op de consultkaart op te nemen.

6. Beperkingen door het medicijn

FK: Zwangerschap: Gebruik is gecontra-indiceerd; alleen op zeer strikte indicatie gebruiken indien er géén enkele geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is om orgaanafstoting te voorkomen.

Borstvoeding: Gebruik is gecontra-indiceerd vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen bij de zuigeling

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet gebruiken bij kindervens (bij zowel mannen als vrouwen, tot 3 maanden na de behandeling met MMF/MPA).

MMF en MPA tijdens zwangerschap worden ontraden. Het geven van borstvoeding is tevens gecontra-indiceerd [Farmacotherapeutisch Kompas].

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Mycophenolaat mofetil Sandoz 500 mg, filmomhulde tabletten): Behandeling met mycophenolaat mofetil mag niet gestart worden bij vruchtbare vrouwen zonder een uitslag van een zwangerschapstest om onopzettelijk gebruik tijdens de zwangerschap uit te sluiten (zie rubriek 4.6). Mycophenolaat mofetil mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is om orgaanafstoting te voorkomen (zie rubriek 4.6). Mycophenolaat Mofetil is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

Vanwege het genotoxisch en teratogeen potentieel van mycophenolaat mofetil moeten vruchtbare vrouwen twee betrouwbare vormen van anticonceptie gelijktijdig gebruiken vóór, tijdens en gedurende zes weken na beëindiging van de behandeling met mycophenolaat mofetil, tenzij onthouding de gekozen vorm van anticonceptie is (zie rubriek 4.5). Het wordt aanbevolen dat seksueel actieve mannen condooms gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 90 dagen na de beëindiging van de behandeling.

Extern verkregen commentaar: 'Ik mis de vaderwens in de consultkaart.'

Consensus:

- 'Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of heeft u een vaderwens? Of geeft u borstvoeding? Dan mag u dit medicijn niet gebruiken.'

Prednison

1.1 Werking:

FK: Prednison zelf is onwerkzaam en wordt in de lever omgezet in de werkzame stof prednisolon, dat glucocorticoïde eigenschappen heeft; de mineralocorticoïde werking is gering

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Orale corticosteroïden hebben een breed anti-inflammatoir effect en worden op grote schaal gebruikt bij de behandeling van verschillende atopische aandoeningen, waaronder CE.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014) (systemische steroïden, niet specifiek prednison): Corticosteroids are natural products of the adrenal gland, used to regulate the immune system and stress response in humans.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

Apotheek.nl: Prednison is een bijnierschors hormoon, ook wel corticosteroïd genoemd.

Bijnierschors hormonen remmen ontstekingen en overgevoeligheidsreacties. Ze zijn ook nodig om energie, mineralen en zouten vrij te maken en op te slaan.

CBG (Patiëntenbijsluiter Prednison CF 5 mg, tabletten): Prednison behoort tot de groep geneesmiddelen die synthetische (kunstmatige) corticosteroïden wordt genoemd. Corticosteroïden zijn hormonen die in het lichaam gemaakt worden door de bijnierschors. Prednison ontleent zijn werking grotendeels aan twee eigenschappen: de onderdrukking van ontstekingsreacties (ontstekingsremmende en antireumatische werking) en de onderdrukking van overgevoeligheidsreacties (anti-allergische werking).

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie in beperkte globale bewoordingen niet onderscheidend is voor de verschillende systemische middelen. Daarom is in de inleidende tekst van de consultkaart de volgende zin geplaatst: 'Alle medicijnen remmen de ontstekingsreactie en/of onderdrukken de afweer, zodat uw eczeem minder wordt.'

1.2 Frequentie:

FK: In het algemeen wordt een kortdurende stootkuur, die min of meer abrupt kan worden gestaakt, een langdurige intensieve therapie of een chronische palliatieve therapie (bv. bij reumatoïde artritis) gegeven. Bij een langdurige intensieve therapie, afhankelijk van de ernst van het ziekteproces, beginnen met 0,5–1 mg/kg lichaamsgewicht, verdeeld over 2–4 giften; zo nodig verhogen. Bij voldoende resultaat geleidelijk de dagdosis verlagen en de toedieningsfrequentie verminderen tot 1 gift 1x/dag 's ochtends of 1x per 2 dagen (alternerende therapie)

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De werkgroep is van mening dat orale glucocorticosteroïden bij een exacerbatie van CE gebruikt kunnen worden in een dosering van circa 0.5mg / kg / dag gedurende een korte periode (circa 2-3 weken). Er kan gekozen worden voor een continu schema of een afbouwschema.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014) (systemische steroïden, niet specifiek prednison): Dosing is based on body weight, but as a general principle most providers using a dosage range of 0.5-1.0 mg/kg.³⁵ A taper is indicated to decrease the risk of adrenal suppression. Regardless of the taper schedule, flare of the dermatitis upon steroid discontinuation may be expected

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Prednison CF 5 mg, tabletten): Een algemeen geldend beleid en doseringsvoorschrift zijn niet te geven. Met de volgende richtlijnen wordt beoogd de kans op complicaties tot een minimum te beperken: Wanneer systemische toediening onvermijdelijk is dient de therapieduur zo kort

mogelijk te worden gehouden, de totale dagdosis zo laag mogelijk en de toedieningsfrequentie zo gering mogelijk.

Consensus: 'U slikt uw pillen 1 keer per dag.'

1.3 Moment van inname:

FK: Gewone tablet bij voorkeur innemen vóór of tijdens de maaltijd met melk of water. Maagirritatie kan worden voorkomen door inname tijdens of vlak na het eten. De tablet mag in zijn geheel innemen (niet kauwen, breken of delen) met voldoende vloeistof voor het slapen gaan (om ca. 22 u), bij of na het avondeten. Indien er meer dan 2–3 uur zijn verstreken sinds de avondmaaltijd de tablet mag innemen met een lichte maaltijd of snack.

CBG (SmPC Prednison CF 5 mg, tabletten): De tabletten kunnen het beste vóór of tijdens de maaltijd worden ingenomen met een ruime hoeveelheid melk of water. Bij de toediening van hoge doses kan worden overwogen de patiënt te adviseren het prednison tijdens de maaltijden in te nemen en de patiënt tussen de maaltijden een antacidum in te laten nemen teneinde een ulcus pepticum te helpen voorkomen.

CBG (patiëntenbijsluiter Prednison CF 5 mg, tabletten): De tabletten kunnen het beste vóór of tijdens de maaltijd worden ingenomen met een half glas melk of water. Bij de toediening van een hoge dosis kan uw arts u adviseren om de tabletten tijdens de maaltijden in te nemen en tussen de maaltijden een maagzuurremmer (antacidum) in te nemen.

Consensus: 'U slikt uw pillen 1 keer per dag voor of tijdens de maaltijd.'

1.4 Behandelduur:

FK: Niet genoemd voor AE

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De werkgroep is van mening dat orale glucocorticosteroïden bij een exacerbatie van CE gebruikt kunnen worden in een dosering van circa 0.5mg / kg / dag gedurende een korte periode (circa 2-3 weken). Er kan gekozen worden voor een continu schema of een afbouwschema. Bij langdurig gebruik wordt een afbouwschema aangeraden om het risico op bijnierschorsuppressie te verminderen. Ongeacht het afbouwschema is een opvlamming van het eczeem te verwachten (acuut zonder afbouwschema, geleidelijk tijdens afbouwschema) [Guidelines of care JAAD 2014]

De werkgroep raadt continue of chronisch intermitterend gebruik van orale corticosteroïden bij zowel volwassenen als kinderen af. Orale corticosteroïden kunnen wel overwogen worden als kortdurende (2-3 weken) acute interventie therapie bij de behandeling van exacerbaties van CE of als overbruggende therapie naar een traag werkend niet-steroïde immunomodulerend middel (behandeleffect na 8-12 weken), zoals AZA, MMF/MPA, MTX bij ernstig, snel progressief of invaliderend CE bij ouderen of kinderen.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014) (systemische steroïden, niet specifiek prednison): Systemic steroids are discouraged for continuous or chronic intermittent use in AD but may be considered for acute usage as a transitional therapy in severe, rapidly progressive, or debilitating cases in adults or children, while non-steroid immunomodulatory agents or phototherapy is being initiated. While immediate improvement of AD may be noted by patients and providers, other systemic medications with a more favorable side effect profile should be considered in lieu of chronic systemic steroids. Patients on long-term protocols may need antibiotic prophylaxis for opportunistic infections, calcium and vitamin D supplementation, and immunizations according to a booster ("catch up") schedule.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Oral glucocorticosteroids are used in many European countries for treatment of AE.

Well known side effects limit their use especially for long term treatment.

Short term treatment may be an option to treat an acute flare in exceptional cases of atopic eczema. Restrictive use, largely limited to adult patients with severe atopic eczema, is recommended (-,D). The recommended daily dose should be adjusted to body weight.

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Prednison CF 5 mg, tabletten): Niet specifiek voor AE genoemd.

(Simpson et al. 2017): We were unable to reach consensus on many issues related to dosing and duration of systemic CS use. However, the clear majority of participants (94%) agreed that the use of systemic CS should be limited to short periods of time. This is in keeping with clinical practice guidelines. 1 - 7 Our group did not reach consensus on a definition of short-term use. The European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD)/European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) task force position statement on the treatment of AD suggests that a typical regimen of systemic CS might be methylprednisolone 0.5 mg/kg/day for 1 –2 weeks tapered over 1 month 3 but there is no RCT evidence for the safety or efficacy of this specific regimen.

Consensus: ‘Het wordt afgeraden dit medicijn voor langere tijd te gebruiken. In ernstige acute gevallen kunt u Prednison 2 tot 3 weken slikken.’ (NVDV richtlijn gevolgd)

1.5 Monitoring

FK: Bij langdurig gebruik iedere drie maanden een oogheelkundig onderzoek uitvoeren. Bij gebruik van hogere doseringen de serumkaliumspiegel regelmatig controleren en zo nodig kaliumsuppletie geven.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Bij een kortdurende behandeling met orale glucocorticosteroïden is monitoring niet zinvol. Bij patiënten die langdurig systemische corticosteroïden gebruiken kunnen controle van bloeddruk, oogonderzoek, hypothalamus-hypofyse-bijnier as suppressietesten, botdichtheid metingen en groeimetingen (kinderen) nodig zijn [Guidelines of care JAAD 2014]

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014) (systemische steroïden, niet specifiek prednison): Patients on long-term systemic steroids may require blood pressure monitoring, ophthalmologic examination, hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression testing, bone density evaluation (adults), and growth-velocity measurement (children)

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

Consensus: De werkgroep is van mening dat deze informatie niet onderscheidend genoeg is voor de verschillende systemische middelen en heeft daarom deze informatie niet meegenomen op de consultkaart.

2.1 Effectiviteit (extra)

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Zoals reeds genoemd bleek er sprake van een zeer hoge uitval ten gevolge van exacerbatie van het CE tijdens de studie (10 / 21 in de prednison groep en 5 / 17 in de CsA groep) leidend tot vroegtijdige beëindiging van de studie. De interim analyse toonde aan dat stabiele remissie ($\geq 50\%$ SCORAD verbetering tijdens actieve behandeling en geen flare ($\geq 70\%$ % van baseline SCORAD) gedurende follow-up) werd bereikt in 6 / 17 patiënten behandeld met CsA en in 1 / 21 patiënten behandeld met prednison. Op basis hiervan werd geconcludeerd dat CsA significant effectiever is dan prednison bij de behandeling van ernstig CE. Het is echter niet verwonderlijk dat de resultaten in de prednison groep negatiever waren gezien de verschillen in behandelduur (2 vs. 6 weken) en therapieschema (afbouwschema vs constante dosis).

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014) (systemische steroïden, niet specifiek prednison): The efficacy of systemic steroids to decrease clinical symptoms of AD is commonly accepted and frequently observed, but there are few reports in the literature to support it.^{4,35} A double-blind, placebo controlled study by Schmitt and colleagues compared patients on prednisolone to those taking ciclosporin or placebo.³⁵ All patients remained on primary therapy, such as topical steroids and emollients. In this trial, only one patient of twenty-seven taking prednisolone achieved a durable remission, defined as a greater than 75% improvement in baseline SCORAD measurement following two weeks of oral steroid therapy and a four week follow-up time period. This study was also prematurely discontinued due to significant rebound flaring in the prednisolone group.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): There is no controlled trial data available that would demonstrate short term or long term (i.e. exceeding one week therapy) efficacy of continuous or intermittent therapy with systemic glucocorticosteroids against placebo or other immunosuppressive drugs. Broad experience from clinical use by many experts indicates efficacy.

(Roekevisch et al. 2014): Systemic prednisolone was less efficacious than CsA in adults with severe AD and induced stable remission only in 1 out of 21 patients.

(Schmitt et al. 2010): Mean oSCORAD at baseline was 57.6 and 54.7 units in the prednisolone and ciclosporin group, respectively. Mean baseline DLQI was 19 units in both groups reflecting highly impaired health-related quality of life due to eczema. Stable remission was achieved in six of 17 patients (35%) treated with ciclosporin and in one of 21 patients (5%) receiving prednisolone, so that the study suggests superiority. 53 patients screened 15 not included 12 did not meet inclusion criteria 3 refused to participate 38 randomised 21 assigned prednisolone 17 assigned ciclosporin 21 received prednisolone and were analysed by intention-to-treat 17 received ciclosporin and were analysed by intention-to-treat 11 patients withdrew 6 patients withdrew 10 rebound/exacerbation 1 pregnancy 5 rebound/exacerbation 1 unable to attend visits (eczema in remission) 10 completed study per protocol 11 completed study per protocol Fig 2. Trial profile. 2009 The Authors Journal Compilation 2009 British Association of Dermatologists • British Journal of Dermatology 2010 162, pp661–668 664 Prednisolone vs. ciclosporin for eczema, J. Schmitt et al. of ciclosporin over prednisolone with regard to the primary endpoint ($P = 0.003$) (Table 2). Forty-three per cent (9/21) of patients treated with prednisolone and 65% treated with ciclosporin (11/17) met the SCORAD50 response criterion ($P = 0.018$). Eight of the nine responders to prednisolone (89%) and five of the 11 responders to ciclosporin (45%) relapsed within follow-up ($P = 0.004$) (Table 2)

Expert opinion: Zeer goed effect

Consensus: Hoewel uit de gevonden informatie niet zozeer een zeer goed effect op de klachten gedestilleerd kon worden is de ervaring van leden van de projectgroep dat prednison wel degelijk een zeer goed effect op de klachten heeft. Daarom heeft de werkgroep besloten 'zeer goed effect op de klachten' op te nemen op de consultkaart.

2.2 Effect op jeuk

FK: Niet genoemd.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd.

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd.

CBG (SmPC Prednison CF 5 mg, tabletten): Niet genoemd.

(Schmitt et al. 2010): Jeuk niet apart gemeten

Expert opinion: Zeer goed effect

Consensus: Er is onvoldoende informatie beschikbaar om deze vraag te beantwoorden. Leden van de projectgroep hebben echter de klinische ervaring dat prednison ook erg goed effect heeft op de jeuk. Daarom is besloten ‘zeer goed effect op de jeuk’ op te nemen op de consultkaart.

2.3 Effect op pijn

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Niet genoemd

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Prednison CF 5 mg, tabletten): Niet genoemd

Consensus: Er is onvoldoende informatie beschikbaar om deze vraag goed te kunnen beantwoorden. De werkgroep heeft daarom besloten deze vraag niet op te nemen in de consultkaart en de vraag te veranderen naar ‘wat is het effect op de klachten?’. Waar mogelijk wordt jeuk apart benoemd.

3 Effect na... (periode)

FK: Niet genoemd

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Hoewel met orale corticosteroiden direct verbetering kan optreden, dient men, om chronische behandeling met orale corticosteroiden te vermijden, naar andere systemische medicatie met een beter bijwerkingsprofiel te switchen. Orale corticosteroiden kunnen kortdurend gegeven worden als acute interventie therapie bij de behandeling van exacerbaties of als tijdelijke comedicaatie bij het opstarten van een traag werkend immunomodulerend middel, zoals AZA, MMF / MPA of MTX.

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014) (systemische steroiden, niet specifiek prednison): While systemic steroids are used by some providers to treat AD because they rapidly improve clinical symptoms, caution is warranted to ensure their administration is time-limited and judicious.

While immediate improvement of AD may be noted by patients and providers, other systemic medications with a more favorable side effect profile should be considered in lieu of chronic systemic steroids.

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Prednison CF 5 mg, tabletten): Niet genoemd

Consensus: ‘Klachten verminderen binnen 1 dag tot enkele dagen.’

4.1 Risico's/bijwerkingen

FK: Vaak (1–10%): matige leukocytose, lymfopenie, eosinopenie, polycytemie. Verminderde immuniteit, maskeren van infecties, exacerbatie van latente infecties. Adrenale suppressie, inductie van het syndroom van Cushing. Natriumretentie met oedeem, stijging van de kaliumuitscheiding, toegenomen eetlust, gewichtstoename, verminderde glucosetolerantie, waardoor latente diabetes mellitus manifest kan worden, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie. Slapeloosheid, hoofdpijn. Subcapsulaire lenscataracten, glaucoom. Striae, huidatrofie, teleangiëctasie, stijging van de capillaire fragiliteit, petechiën, ecchymosen. Spieratrofie en -zwakte, osteoporose (dosisgerelateerd, kan zelfs bij kortdurend gebruik optreden).

Bij langdurige behandeling kan zich bijnierschorsatrofie ontwikkelen, welke jaren na beëindiging van de behandeling kan voortduren.

Bij gebruik van glucocorticoïden bestaat een verhoogde gevoeligheid voor infectie met maskering van de klinische verschijnselen van infectie en ontsteking. Tevens kunnen latente infecties veroorzaakt door bijvoorbeeld Mycobacterium, Pneumocystis jiroveci, Strongyloides en Entamoeba histolytica manifest worden. Opleving van een infectie met Strongyloides kan leiden tot ernstige enterocolitis en sepsis. Waterpokken en mazelen kunnen bij niet-immune patiënten een ernstiger en zelfs fataal beloop hebben; blootgestelde patiënten direct onder medische behandeling stellen. Bij latente tuberculose of bij tuberculinereactiviteit chemoprophylaxe geven tijdens langdurige behandeling

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): De korte- en lang termijn bijwerkingen van systemische corticosteroïden zijn goed gedocumenteerd. Bijwerkingen zijn onder andere hypertensie, glucose intolerantie, gastritis, gewichtstoename, verminderde botdichtheid, bijnierschorsuppressie en emotionele labiliteit. Bij patiënten die langdurig systemische corticosteroïden gebruiken kan antibiotische profylaxe nodig zijn voor opportunistische infecties, calcium en vitamine D supplementen en vaccinaties volgens een 'catch-up' schema. Patiënten die een exacerbatie krijgen na stoppen met orale corticosteroïden kunnen gefrustreerd raken als de aandoening moeilijk te controleren is. Wanneer systemische corticosteroïden gegeven worden is een afbouwschema noodzakelijk

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014) (systemische steroïden, niet specifiek prednison): The likelihood of undesired side effects in patients treated for AD is unknown but is thought to be similar to other patients taking the medication. These adverse effects include: hypertension, glucose intolerance, gastritis, weight gain, decreased bone density, adrenal suppression, and emotional lability. Patients on long-term systemic steroids may require blood pressure monitoring, ophthalmologic examination, hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression testing, bone density evaluation (adults), and growth-velocity measurement (children)

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Systemic steroids have a largely unfavourable risk/benefit ratio for treatment of AE.

(Roekevisch et al. 2014): The study that compared prednisolone vs. CsA was stopped prematurely due to high rates of exacerbations and adverse effects after discontinuation of prednisolone treatment.

CBG (SmPC Prednison CF 5 mg, tabletten): Bij kortdurende behandeling met prednison is het risico op bijwerkingen laag. Er moet echter aandacht worden besteed aan verminderde glucosetolerantie respectievelijk weerstand tegen infecties en aan gastro-intestinale ulcera (dikwijls ten gevolge van stress) waarvan de verschijnselen bij behandeling met corticoïden kunnen worden ondergediagnosticeerd. Met name bij langdurige behandeling met prednison kunnen zich de volgende, voor corticoïden specifieke bijwerkingen voordoen:

Infecties en parasitaire aandoeningen: - gevoeligheid voor infecties en maskering van klinische verschijnselen: - weerstandsverlaging, waardoor verhoogde kans op het krijgen van (opportunistische) infecties, op een ongunstig verloop van infecties (sepsis!) en op reactivering van latente tuberculose en van parasitaire infecties, zoals amoebiasis en strongyloidiasis; - maskering van waarschuwingssymptomen voor sepsis en perforaties. Bloed- en lymfestelselaandoeningen: - erythrocytose en granulocytose; - matige leukocytose; - polyglobulie; - lymfo- en eosinopenie. Immuunsysteemaandoeningen - overgevoeligheid of anafylactische reacties; - verstoorde immuunrespons; - maskering van infecties. Endocriene aandoeningen: - groeiremming bij kinderen; - het syndroom van Cushing (vollemaansgezicht, adipositas van de romp); - stoornissen in de afgifte van geslachtshormonen (amenorroe, impotentie); - remming van het hypothalamus-hypofyse-bijnierschorsysteem (als gevolg van een negatieve terugkoppeling door het exogene steroïd) met

kans op bijnierschorsinsufficiëntie wanneer de patiënt wordt blootgesteld aan stress (trauma, operatie, infectie). Voedings- en stofwisselingsstoornissen: - verminderde koolhydraattolerantie; - diabetes mellitus; - natriumretentie en ontwikkeling van oedeem; - verhoogd kaliumverlies (hartritmestoornissen); - verhoogde eetlust en gewichtstoename; - hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie.

Psychische aandoeningen: - stemmingsveranderingen: euforie, angst, prikkelbaarheid, depressies; - psychosen. Zenuwstelselaandoeningen - pseudotumor cerebri (met name bij kinderen), manifestatie van inactieve epilepsie en verergering van actieve epilepsie; - slapeloosheid; - vertigo; - convulsies; - hoofdpijn. Oogaandoeningen - cataracta posterior subcapsularis; - glaucoom. Bloedvataandoeningen: - hypertensie; - verhoogd risico van arteriële sclerose en trombo-embolie; - vasculitis (ook als onthoudingverschijnsel na langdurige behandeling). Maagdarmstelselaandoeningen: - ulcus pepticum met verhoogde kans op bloeding en (gemaskeerde!) perforatie; - oesophagitis; - pancreatitis. Huid- en onderhuidaandoeningen: - huidatrofie met grote kans op onderhuidse bloedingen ("easy bruising"); - striae; - petechiën; - ecchymose; - erytheem van het gelaat; - steroïdacne; - hirsutisme; - gestoorde wondgenezing; - rosacea-achtige dermatitis; - onderdrukte huidreacties bij huidtests; - allergische reacties, bijvoorbeeld urticaria; - zelden voorkomende overgevoelighedsreacties, bijv. geneesmiddelenhuiduitslag. Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: - spierzwakte en spieratrofie (steroïdmyopathie); - osteoporose met kans op compressiefracturen van de wervels (dosisafhankelijk, ook mogelijk na kortdurend gebruik); - aseptische botnecrose, (humerus- en femurkop).

CBG (SmPC Lodotra 5 mg tabletten met gereguleerde afgifte): Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Vaak: Matige leukocytose, lymfopenie, eosinopenie, polycytemie. Immuunsysteemaandoeningen: Vaak: Verminderde immuniteit, maskeren van infecties, exacerbatie van latente infecties. Infecties en parasitaire aandoeningen: Vaak: verhoogde vatbaarheid voor infecties en de ernst van infecties. Endocriene aandoeningen: Vaak: Adrenale suppressie en inductie van het syndroom van Cushing (typische symptomen: vollemaansgezicht, obesitas van het bovenlichaam en plethora). Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Vaak: Natriumretentie met oedeem, verhoogde kaliumuitscheiding (let op: hartritmestoornissen), toegenomen eetlust en gewichtstoename, verminderde glucosetolerantie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie. Psychische stoornissen: Vaak: Insomnia. Zenuwstelselaandoeningen: Vaak: hoofdpijn. Oogaandoeningen: Vaak: Cataract, met name met posterieure subcapsulaire opaciteit, glaucoom. Huid- en onderhuidaandoeningen: Vaak: Striae rubrae, atrofie, telangiëctasie, verhoogde capillaire fragiliteit, petechiae, ecchymosen. Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: Vaak: Spieratrofie en zwakte, osteoporose (dosisgerelateerd, kan zelfs bij kortstondig gebruik optreden).

Extern verkregen commentaar:

- Mist u belangrijke informatie: 'Ja, duidelijke regel ontbreekt dat bijwerkingen altijd bij behandelend arts gemeld moeten worden, ook al staan ze in de bijsluiter. Er zou ergens iets moeten staan over hoelang je bijwerkingen (al dan niet vermeld) moet mogen/willen aankijken.
- De opmerking bij prednison: "geen bijwerkingen die heel vaak voorkomen" klopt niet. Iedere behandelaar weet dat prednison van alle middelen verreweg de meeste bijwerkingen geeft. Wel zeer veel vaak voorkomende bijwerkingen, onder andere zoals verstoring bloedsuikerspiegel, stemmingsstoornissen, vochtretentie.... Zie hiervoor de bijsluiter.

Consensus:

- De werkgroep heeft besloten i.v.m. de beschikbare ruimte alleen de bijwerkingen op te nemen die onder categorie zeer vaak vallen in de SmPC. Voor prednison is hier echter een uitzondering op gemaakt omdat dit medicijn wel zeer veel 'vaak' voorkomende bijwerkingen

heeft en het voor de patiënt duidelijk moet zijn dat dit medicijn qua bijwerkingenprofiel niet de voorkeur heeft. Daarom is besloten het volgende op te nemen op de consultkaart: 'Er zijn veel 'vaak voorkomende' bijwerkingen (bij 1 tot 10 van de 100 patiënten (1-10%) zoals een verstoorde bloedsuikerspiegel, stemmingswisselingen en vasthouden van vocht.' De werkgroep raadt aan ook de andere bijwerkingen te benoemen aan en te bespreken met patiënten (o.a. hoe lang een patiënt een bepaalde bijwerking aan kan kijken)

- Als algemene zin zal bovenaan de consultkaart komen te staan: Deze medicijnen kunnen het risico op infecties en tumoren vergroten. U mag tijdens de behandeling met zo'n medicijn niet ingeënt worden met een levend vaccin.
- Het is belangrijk te beseffen en te noemen aan de patiënt dat dit bijwerkingenprofiel niet ontstaan is door registraties van bijwerkingen bij atopisch eczeem patiënten (maar waarschijnlijk o.a. veelal transplantatiepatiënten), dit zou een vertekend beeld kunnen geven. Het is daarom belangrijk bij de patiënt te benadrukken dat ze bijwerkingen vooral moeten melden; het zou zinvol zijn om dit prospectief te gaan vervolgen.

4.2 Invloed op andere aandoeningen

FK: De behoefte aan insuline of orale bloedglucoseverlagende middelen bij diabetici kan toenemen. Contra-indicaties: Ulcus ventriculi en ulcus duodeni. Acute infectieuze processen, m.n. virusinfecties en systemische schimmelinfecties. Parasitaire infecties, tropische worminfecties.

Vanwege meer kans op complicaties voorzichtig zijn bij: ulcuslijden in de anamnese, diverticulitis, colitis ulcerosa met een dreigende perforatie of met een pyogene infectie (zoals een abces), latente tuberculose, psychische stoornissen in de anamnese, osteoporose, hypertensie, hartfalen, (familie-anamnese van) diabetes, eerder door glucocorticoïd teweeggebrachte myopathie, leverfalen, nierinsufficiëntie, epilepsie, myasthenia gravis, glaucoom en oculaire herpes vanwege een mogelijke perforatie van de cornea. Wees voorzichtig bij patiënten die recent een myocardinfarct hebben doorgemaakt, vanwege meer kans op een myocardruptuur. Bij risicofactoren voor maagcomplicaties kan profylactisch gebruik van een maagbeschermer noodzakelijk zijn. Verder wordt osteoporoseprofylaxe geadviseerd, met name bij risicofactoren hiervoor; de profylaxe is gebaseerd op voldoende inname van calcium en vitamine D, evenals lichamelijke activiteit.

Acute, gegeneraliseerde myopathie van oculaire en respiratoire spieren, eventueel leidend tot tetraplegie, is beschreven tijdens gebruik van hoge doses glucocorticoïden, meestal bij bestaande afwijkingen in de neuromusculaire transmissie (bv. myasthenia gravis) of bij gelijktijdige behandeling met neuromusculaire blokkers.

Bij ouderen is zorgvuldige observatie van belang omdat de gebruikelijke bijwerkingen (zoals osteoporose, hypertensie, hypokaliëmie, diabetes mellitus, gevoeligheid voor infecties en atrofie van de huid) bij hen tot levensbedreigende reacties kunnen leiden.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Absolute contra-indicaties: Prednison mag niet gebruikt worden bij ulcus ventriculi, ulcus duodeni, acute infectieuze processen, tropische worminfecties, virusinfecties, systemische schimmelinfecties, overgevoeligheid voor prednison of een van de andere bestanddelen van de tabletten, bij toediening van levende virus vaccins en bij herpes simplex oculi [Farmacotherapeutisch Kompas, SPC tekst Prednison].

Relatieve contra-indicaties: Ulcuslijden in de anamnese, latente TBC, psychische stoornissen in de anamnese, osteoporose, hypertensie, diabetes mellitus [SPC tekst Prednison].

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014) (systemische steroiden, niet specifiek prednison): -Hypersensitivity to MMF and mycophenolic acid -Live vaccines may be contraindicated*-Pregnancy or attempting pregnancy

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Prednison CF 5 mg, tabletten): Contra-indicaties: ulcus ventriculi en ulcus duodeni -acute infectieuze processen: virusinfecties en systemische schimmelinfecties (bacteriële infecties: zie rubriek 4.4) -overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen -tropische-worminfecties -na vaccinatie met levend verzwakt virus (zie ook rubriek 4.4) Extra voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij patiënten die voorbeschikt lijken te zijn voor het krijgen van complicaties op grond van: -ulcus-lijden in de anamnese -latente tuberculose (recente Mantoux-omslag) -psychische stoornissen in de anamnese -osteoporose -hypertensie -diabetes mellitus. Corticosteroïden kunnen bepaalde symptomen van een infectie maskeren en nieuwe infecties kunnen tijdens de toepassing ervan optreden.

Bij stress (operatie, trauma, infectie) tijdens en ook nog gedurende een half jaar na een behandeling met corticosteroïden bestaat kans op acute bijnierschorsinsufficiëntie, die een tijdelijke bescherming met hydrocortison noodzakelijk kan maken.

Consensus:

- I.v.m. de beschikbare ruimte heeft de werkgroep besloten alleen de absolute contra-indicaties van de NVDV richtlijn 2014 op te nemen op de consultkaart. Echter voor prednison was de werkgroep van mening dat hier enkele belangrijke aandoeningen aan toegevoegd moesten worden. Op de kaart staat daarom; 'zweer aan de maag of twaalfvingerige darm, suikerziekte, hoge bloeddruk, broze botten, psychische stoornissen'.
- Als algemene zin zal bovenaan de consultkaart komen te staan: U mag tijdens de behandeling niet ingeënt worden met een levend vaccin. Deze behandelingen geven een verhoogd risico op infecties en maligniteiten.'

5. Interacties

FK: Vaccinatie met levende virussen bij gebruik van een immunosuppressieve dosering is gecontra-indiceerd. Toediening van geïnactiveerde virus- of bacteriële vaccins is mogelijk niet effectief. Enzyminductoren, zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine, kunnen de werking van glucocorticoïden verminderen. De interactie is alleen relevant bij behandeling langer dan twee weken. Zowel bij starten als bij staken van de enzyminductor de glucocorticoïddosering zo nodig bijstellen. Ritonavir remt bij kortdurend gebruik het metabolisme van prednisolon; bij langdurig gebruik wordt het metabolisme juist versneld. Oestrogenen kunnen het effect van glucocorticoïden versterken. De werking van zowel ciclosporine als glucocorticoïden kan toenemen bij gelijktijdige toediening. De respons op anticoagulantia kan veranderen, daarom de INR extra controleren. Bij gelijktijdig gebruik van lisdiuretica, thiazide-diuretica of amfotericine B is er meer kans op hypokaliëmie. De toxische grens van digoxine kan eerder bereikt zijn. Gelijktijdig gebruik met NSAID's leidt tot een additief ulcerogeen effect. De behoefte aan insuline of orale bloedglucoseverlagende middelen bij diabetici kan toenemen. De respons op somatropine kan verminderen. De plasmaspiegel van isoniazide kan dalen. De eliminatie van salicylaten kan worden versneld; bij het staken van de behandeling neemt de kans op salicylaatintoxicatie toe. Hoge doses corticosteroïden kunnen neuromusculair blokkerende stoffen antagoneren en de kans op myopathie verhogen. Bij combinatie met ACE-remmers is er meer kans op het optreden van veranderingen in bloedceltellingen. Huidreacties veroorzaakt door allergietesten kunnen worden onderdrukt

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Onderstaand slechts enkele van de vele bekende interacties van orale corticosteroïden met andere medicijnen. Voorafgaand aan een behandeling

dienen de mogelijke interacties met andere medicijnen altijd te worden bekeken in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Zowel bij beginnen als bij staken van enzyminductoren zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine moet de glucocorticoïddosering zo nodig worden aangepast i.v.m. verlaagde bloedconcentraties en een verminderde fysiologische / farmacologische werking van prednison. Gelijktijdig gebruik van matige tot sterke CYP3A4-remmers kan het metabolisme van corticosteroiden remmen. Corticosteroiden remmen het effect van vitamine K-antagonisten. Wanneer corticosteroiden tezamen met kalium uitdrijvende diuretica worden toegediend, moet nauwlettend op het ontstaan van hypokaliëmie worden gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik met prostaglandinesynthetaseremmers leidt tot een additief ulcerogeen effect. Corticosteroiden kunnen de werking van orale bloedglucose verlagende middelen verminderen. Glucocorticoïden kunnen de eliminatie van salicylaten versnellen en diens bloedspiegel verlagen; bij het staken van de behandeling met glucocorticoïd neemt de kans op salicylaatintoxicatie toe. 159 Gelijktijdige behandeling met fotherapie wordt niet geadviseerd vanwege een verhoogd risico op DNA schade en mogelijke foto carcinogeniteit, met name bij UVA blootstelling [Guidelines of care JAAD 2014].

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014) (systemische steroiden, niet specifiek prednison): -Antacids containing aluminum and magnesium -Calcium and iron -Cholestyramine -Antibiotics (cephalosporins, fluoroquinolones, macrolides, penems, penicillins, sulfonamides) decrease MMF levels -High-dose salicylates -Phenytoin -Xanthine bronchodilators -Probenecid -Acyclovir, ganciclovir, valganciclovir

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Prednison CF 5 mg, tabletten): Enzyminductoren (zoals fenytoïne, barbituraten, rifampicine) kunnen de metabole klaring van corticosteroiden versnellen. -De reactie op anticoagulantia van het cumarinetype wordt verminderd -Corticosteroiden geven in combinatie met diuretica een verhoogde kans op hypokaliëmie -De bloedsuikerverlagende werking van sulfonylureumderivaten kan worden verminderd -Bij de combinatie van corticosteroiden met ulcerogene stoffen (bijvoorbeeld prostaglandinesynthetaseremmers) moet rekening worden gehouden met een additief ulcerogeen effect

Consensus: I.v.m. de beschikbare ruimte op de consultkaart en de uitgebreidheid van de antwoorden op deze vraag heeft de werkgroep besloten de interacties niet op de consultkaart op te nemen.

6. Beperkingen door het medicijn

FK: Zwangerschap: Corticosteroiden kunnen worden gebruikt tijdens de zwangerschap, mits zo kort en zo laag mogelijk gedoseerd. De voorkeur gaat uit naar predniso(lo)n en hydrocortison, omdat deze middelen grotendeels worden geïnactiveerd in de placenta. Borstvoeding: Kan worden gebruikt. Bij langerdurend gebruik overwegen om na inname 3–4 uur te wachten met voeden. Bij gebruik van een hogere dosis gedurende langere tijd, de groei en ontwikkeling van het kind extra controleren.

NVDV (Richtlijn constitutioneel eczeem 2014): Prednison dient alleen op strikte indicatie gebruikt te worden tijdens de zwangerschap. Neonaten van moeders die tijdens de zwangerschap aanzienlijke doses corticosteroiden hebben ontvangen, moeten nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van een insufficiënt hypofyse-bijnierschorssysteem [Farmacotherapeutisch Kompas].

AAD (Richtlijn atopisch eczeem 2014): Niet genoemd

EDF (Richtlijn atopisch eczeem 2015): Niet genoemd

(Roekevisch et al. 2014): Niet genoemd

CBG (SmPC Prednison CF 5 mg, tabletten): Zwangerschap: Over het algemeen gebruik van corticosteroïden in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven is teratogeniteit, in de vorm van gespleten gehemelte, waargenomen. Vooral de muis bleek hiervoor gevoelig te zijn. De relevantie voor de zwangerschap bij de mens is echter gering. Prednison passeert de placenta. Neonati van moeders die in de zwangerschap aanzienlijke doses prednison hebben ontvangen, moeten nauwlettend worden geobserveerd met het oog op tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie.

Borstvoeding: Corticosteroïden worden uitgescheiden in de moedermelk. Daarom wordt het geven van borstvoeding tijdens corticosteroïdtherapie ontraden.

Er zijn geen gegevens bekend omtrent de invloed op de rijvaardigheid en reactievermogen van prednison. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het optreden van spierzwakte, spieratrofie en stemmingsveranderingen (euforie, depressies).

Extern verkregen commentaar: 'Ik mis de vaderwens in de consultkaart.'

Consensus:

- 'Bent u zwanger of wilt u zwanger worden? Dan mag u dit medicijn eventueel gebruiken onder strikte controle van een arts.
- Gebruik dit medicijn niet als u borstvoeding geeft.'

Referenties

- Berth-Jones, J., A. Takwale, E. Tan, G. Barclay, S. Agarwal, I. Ahmed, K. Hotchkiss, and R. A. Graham-Brown. 2002. 'Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial', *Br J Dermatol*, 147: 324-30.
- Bruijnzeel-Koomen, C.A.F.M., P.I. Spuls, M.S. de Bruin-Weller, G.M.A. Pasmans, A. Oranje, R. Tupker, M.L.A.Schuttelaar, T. Rustemeyer, C.J.H. de Vries, H. van Os-Medendorp, W. Zijlstra, J.N.G. Oude Elberink, M.A. Breukels, F. Jungbauer, W.N.M. Kouwenhoven, and J.J.E.van Everdingen. 2014. 'NVDV Richtlijn-Constitutioneel-Eczeem-2014', <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-Constitutioneel-Eczeem-2014.pdf>.
- Czech, W., M. Brautigam, G. Weidinger, and E. Schopf. 2000. 'A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life', *J Am Acad Dermatol*, 42: 653-9.
- Garritsen, F. M., E. Roekevisch, J. van der Schaft, J. Deinum, P. I. Spuls, and M. S. de Bruin-Weller. 2015. 'Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres', *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29: 1905-12.
- Gerbens, L. A. A., S. A. S. Hamann, M. W. D. Brouwer, E. Roekevisch, M. M. G. Leeflang, and P. I. Spuls. 2017. 'Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial', *Br J Dermatol*.
- Haeck, I. M., M. J. Knol, O. Ten Berge, S. G. van Velsen, M. S. de Bruin-Weller, and C. A. Bruijnzeel-Koomen. 2011. 'Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial', *J Am Acad Dermatol*, 64: 1074-84.
- Khan, N., A. M. Abbas, G. R. Lichtenstein, E. V. Loftus, Jr., and L. A. Bazzano. 2013. 'Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study', *Gastroenterology*, 145: 1007-15.e3.
- Meggitt, S. J., A. V. Anstey, M. F. Mohd Mustapa, N. J. Reynolds, and S. Wakelin. 2011. 'British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011', *Br J Dermatol*, 165: 711-34.
- Meggitt, S. J., J. C. Gray, and N. J. Reynolds. 2006. 'Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial', *Lancet*, 367: 839-46.
- Munro, C. S., N. J. Levell, S. Shuster, and P. S. Friedmann. 1994. 'Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema', *Br J Dermatol*, 130: 376-80.
- Pacor, M. L., G. Di Lorenzo, N. Martinelli, P. Mansueto, G. B. Rini, and R. Corrocher. 2004. 'Comparing tacrolimus ointment and oral cyclosporine in adult patients affected by atopic dermatitis: a randomized study', *Clin Exp Allergy*, 34: 639-45.
- Peyrin-Biroulet, L., K. Khosrotehrani, F. Carrat, A. M. Bouvier, J. B. Chevaux, T. Simon, F. Carbonnel, J. F. Colombel, J. L. Dupas, P. Godeberge, J. P. Hugot, M. Lemann, S. Nahon, J. M. Sabate, G. Tucut, and L. Beaugerie. 2011. 'Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease', *Gastroenterology*, 141: 1621-28.e1-5.
- Roekevisch, E., M. E. Schram, M. M. G. Leeflang, M. W. D. Brouwer, L. A. A. Gerbens, J. D. Bos, and P. I. Spuls. 2018. 'Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data', *J Allergy Clin Immunol*, 141: 825-27.e10.
- Roekevisch, E., P. I. Spuls, D. Kuester, J. Limpens, and J. Schmitt. 2014. 'Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review', *J Allergy Clin Immunol*, 133: 429-38.
- Salek, M. S., A. Y. Finlay, D. K. Luscombe, B. R. Allen, J. Berth-Jones, R. D. Camp, R. A. Graham-Brown, G. K. Khan, R. Marks, R. J. Motley, and et al. 1993. 'Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial', *Br J Dermatol*, 129: 422-30.

- Schmitt, J., K. Schakel, R. Folster-Holst, A. Bauer, R. Oertel, M. Augustin, W. Aberer, T. Luger, and M. Meurer. 2010. 'Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial', *Br J Dermatol*, 162: 661-8.
- Schram, M. E., E. Roekevisch, M. M. Leeflang, J. D. Bos, J. Schmitt, and P. I. Spuls. 2011. 'A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema', *J Allergy Clin Immunol*, 128: 353-9.
- Sidbury, R., D. M. Davis, D. E. Cohen, K. M. Cordoro, T. G. Berger, J. N. Bergman, S. L. Chamlin, K. D. Cooper, S. R. Feldman, J. M. Hanifin, A. Krol, D. J. Margolis, A. S. Paller, K. Schwarzenberger, R. A. Silverman, E. L. Simpson, W. L. Tom, H. C. Williams, C. A. Elmets, J. Block, C. G. Harrod, W. S. Begolka, and L. F. Eichenfield. 2014. 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents', *J Am Acad Dermatol*, 71: 327-49.
- Simpson, E. L., M. Bruin-Weller, C. Flohr, M. R. Ardern-Jones, S. Barbarot, M. Deleuran, T. Bieber, C. Vestergaard, S. J. Brown, M. J. Cork, A. M. Drucker, L. F. Eichenfield, R. Foelster-Holst, E. Guttman-Yassky, A. Nosbaum, N. J. Reynolds, J. I. Silverberg, J. Schmitt, M. M. B. Seyger, P. I. Spuls, J. F. Stalder, J. C. Su, R. Takaoka, C. Traidl-Hoffmann, J. P. Thyssen, J. van der Schaft, A. Wollenberg, A. D. Irvine, and A. S. Paller. 2017. 'When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council', *J Am Acad Dermatol*, 77: 623-33.
- van der Schaft, J., K. Politiek, J. M. van den Reek, W. A. Christoffers, W. Kievit, E. M. de Jong, C. A. Bruijnzeel-Koomen, M. L. Schuttelaar, and M. S. de Bruin-Weller. 2015. 'Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis', *Br J Dermatol*, 172: 1621-7.
- van Joost, T., F. Heule, M. Korstanje, M. J. van den Broek, H. J. Stenveld, and W. A. van Vloten. 1994. 'Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study', *Br J Dermatol*, 130: 634-40.
- Wahlgren, C. F. 1991. 'Itch and atopic dermatitis: clinical and experimental studies', *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 165: 1-53.
- Warren, R. B., S. C. Weatherhead, C. H. Smith, L. S. Extton, M. F. Mohd Mustapa, B. Kirby, and P. D. Yesudian. 2016. 'British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016.[Erratum appears in Br J Dermatol. 2017 Jun;176(6):1678; PMID: 28581246]', *British Journal of Dermatology*, 175: 23-44.
- Wollenberg, A., A. Oranje, M. Deleuran, D. Simon, Z. Szalai, B. Kunz, A. Svensson, S. Barbarot, L. von Kobyletzki, A. Taieb, M. de Bruin-Weller, T. Werfel, M. Trzeciak, C. Vestergard, J. Ring, U. Darsow, and EADV Eczema Task Force European Task Force on Atopic Dermatitis. 2016. 'ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients', *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30: 729-47.
- Zurbriggen, B., B. Wuthrich, A. B. Cachelin, P. B. Wili, and M. K. Kagi. 1999. 'Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. A double-blind, single-centre, cross-over pilot study', *Dermatology*, 198: 56-60.