

Begeleiding, voorlichting en toediening van biologicals voor reumapatiënten

Herziene richtlijn voor reumaverpleegkundigen december 2010

Samengesteld in opdracht van Verpleging en Verzorging Nederland afdeling Reumatologie door drs. J.E. Voorneveld-Nieuwenhuis.

Samenstelling online werkgroep:

S.E. Bakker-van Wijk, L.J.J. Beart-van de Voorde, E.M. van Buuren-Visser, H. Doesburg,

I. Draaijer-Janssen, A.M.M. Piepenbrock-van Schooten, J. Visch-van den Berg,

S.J.M. de Weerd-van der Voort



Beroepsvereniging van zorgprofessionals

Reumatologie

“JAREN TOEVOEGEN AAN HET LEVEN EN LEVEN TOEVOEGEN AAN DE JAREN”, DAT IS WAAR WIJ AAN WERKEN!

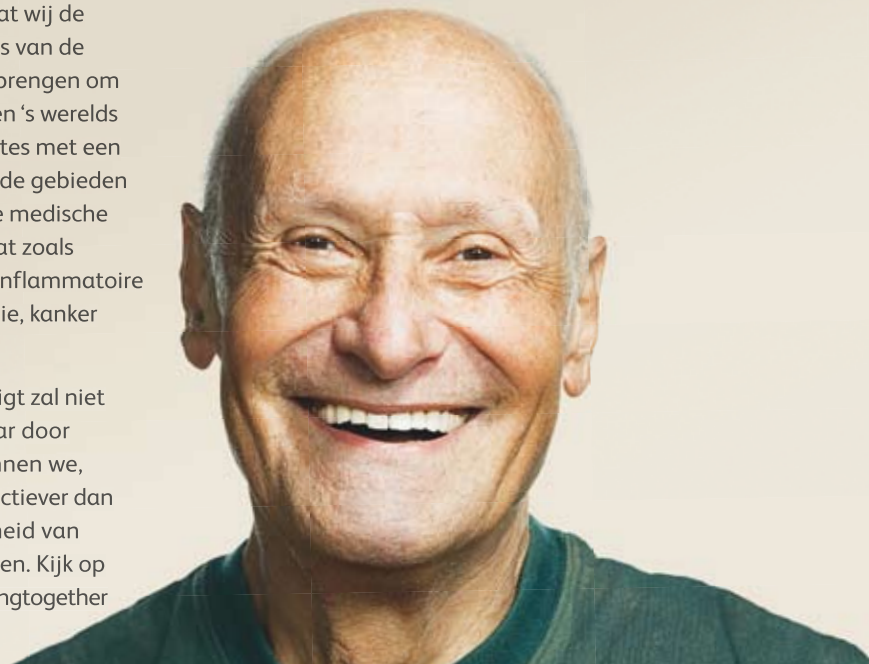
Met de toewijding om gezondheid en welzijn in iedere fase van het leven te verbeteren, gaan Pfizer en Wyeth samen. Daarmee ontstaat een van de meest gediversifieerde bedrijven in de gezondheidszorg.

Het nieuwe Pfizer zal een leidende positie hebben in humane- & diergeneeskunde, eerstelijns- & specialistische zorg, biologicals & geneesmiddelen, met een solide portfolio van vaccins, voedings- en consumentenproducten.



Het belangrijkste is dat wij de beste wetenschappers van de wereld samen zullen brengen om het op te nemen tegen 's werelds meest gevreesde ziektes met een hernieuwde focus op de gebieden waar een aanzienlijke medische noodzaak voor bestaat zoals Alzheimer, diabetes, inflammatoire ziekten & immunologie, kanker en pijn.

De weg die voor ons ligt zal niet gemakkelijk zijn. Maar door samen te werken kunnen we, overtuigender en effectiever dan ooit, aan de gezondheid van meer mensen bijdragen. Kijk op www.pfizer.com/workingtogether



**PFIZER EN WYETH ZIJN NU ÉÉN.
SAMEN WERKEN AAN EEN GEZONDERE WERELD.**



Inhoudsopgave

Inleiding	2
1. Biologicals, productie, werking en producten	5
Productie	5
Werkking	5
Producten	6
2. Biologicals niet voor iedereen	10
Algemeen	10
Vergoedingscriteria	10
Responscriteria	11
Contra-indicaties en risico's	11
3. Verpleegkundige anamnese	14
Algemeen	14
Therapieondersteunend onderzoek	14
4. Voorlichting	16
Algemeen	16
Werkking van de medicatie	16
Tijdstippen doseringen, laboratoriumonderzoek en controles	16
Bijwerkingen van de medicatie	16
Biologicals en maligniteiten	16
Biologicals en neurologische aandoeningen	16
Reizen en vaccinaties	17
Meenemen van medicamenten op reis	18
Bewaren	18
Zwangerschap, kindervens en borstvoeding	18
Operaties	19
Tandheelkundige behandelingen	19
Combinatie met andere medicatie	19
Wijzigingen in aanbevolen dosering	19
5. Organisatie en taken bij toediening van biologicals	20
Algemeen	20
Intraveneuze toediening van abatacept, infliximab, rituximab, en tocilizumab	20
Subcutane toediening van adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept en golimumab	22
6. Onderzoek, dienstverlening en administratie	23
Algemeen	23
Artsenverklaringen	23
Gegevens van de leveranciers	24
Overige adressen	25
Gebruikte afkortingen	26
Literatuurlijst	27
Bijlage 1 Algemene patiënteninformatiefolder biologicals	29
Bijlage 2 Informatiekaart	31
Bijlage 3 Engelstalige brief die kan worden meegegeven aan patiënten die het buitenland bezoeken	32
Bijlage 4 Stroomschema	33
Bijlage 5 Procedure subcutane biologicals	34
Bijlage 6 Procedure biological per infuus	35
Bijlage 7 Checklist bij start met intraveneuze biological	36
Bijlage 8 Vragenlijst voor patiënten die een i.v. biological krijgen	37
Bijlage 9 Checklist bij start met een subcutaan biological	38
Bijlage 10 Vragenlijst voor toediening subcutaan biological	39
Bijlage 11 Voorbeeldbrief berichtgeving aan de huisarts en/of apotheek	40
Bijlage 12 Schema vaccinaties	42
Colofon	43

Inleiding

Deze uitgave is een geactualiseerde versie van de verpleegkundige richtlijn voor het begeleiden van reumapatiënten die een biological (gaan) gebruiken. In deze derde uitgave zijn gegevens verwerkt van de evaluatie van de voorgaande richtlijn. Daarnaast is nieuwe literatuur toegepast en is informatie toegevoegd over nieuw geregistreerde biologicals.

De rol van biologicals in de behandeling van reumapatiënten is een snel ontwikkelend terrein.

Het aantal patiënten met reumatoïde artritis (RA) dat in Nederland zou worden behandeld met biologicals per jaar werd in 2000 geschat op 4000. Inmiddels kunnen ook patiënten met spondylitis ankylopoetica (SA), arthritis psoriatica (AP), juveniele idiopatische artritis (JIA) en diverse huid- en darmaandoeningen, ernstige uveïtis en sarcoïdose behandeld worden met biologicals. In de toekomst is het te verwachten dat de behandelgebieden en de diversiteit aan middelen zullen toenemen. Verpleegkundigen worden dan ook meer en meer betrokken bij de ondersteuning en begeleiding van deze groep reumapatiënten die een biological (gaan) gebruiken. De uitgebreide procedure rondom het voorschrijven en behandelen van patiënten met biologicals heeft de werkdruk op reumatologen doen toenemen. Een deel van de taken is in veel praktijken overgenomen door de verpleegkundige in de reumatologiepraktijk.

Verpleegkundigen spelen in de reumatologiepraktijk een grote rol in de begeleiding, het geven van voorlichting en instructies aan reumapatiënten en de coördinatie van de zorg.

In het beroepsdeelprofiel reumaverpleegkundige [1] worden onder andere de volgende competenties benoemd die van toepassing zijn op de zorg rondom de biologicals:

De reumaverpleegkundige:

- voert gericht observaties uit op pijn en ziekte-activiteit met behulp van meetinstrumenten zoals HAQ (Health Assessment Questionnaire), VAS (visueel-analoge schaal) en DAS (Disease Activity Score); voert volgens voor-

schrift verpleegtechnische handelingen uit voor de eigen diagnostische en therapeutische werkzaamheden en die van andere disciplines; dient medicatie toe; vraagt machtigingen aan ten behoeve van hulpmiddelen en behandelingen.

- informeert, instrueert en adviseert over de behandeling, medicatie, patiëntrouting en rechten en plichten van een zorgvrager en zijn naasten.

Een kerntaak die genoemd wordt in het beroepsdeelprofiel is het realiseren van continuïteit in en coördinatie van reumazorg. Dit is een belangrijke graadmeter voor de kwaliteit van de zorg.

De reumaverpleegkundige vervult hierin een inhoudelijke regiefunctie. Ook in de multidisciplinaire richtlijn RA [38] is de rol van verpleegkundigen als zodanig benoemd.

Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is ondersteuning bieden aan verpleegkundigen bij het begeleiden van reumapatiënten die een biological (gaan) gebruiken. Met de informatie in deze uitgave kan een verpleegkundige adequate voorlichting geven, patiënten leren om de medicatie goed toe te dienen en complicaties voorkomen en/of onderkennen. De richtlijn is te gebruiken door verpleegkundigen in de klinische en poliklinische praktijk en tevens door verpleegkundigen in de thuissituatie.

Het uitgangspunt van de richtlijn was de vraag welke informatie en gegevens er momenteel beschikbaar zijn om goede voorlichting aan patiënten te kunnen geven en hen te kunnen begeleiden bij het gebruik van biologicals.

Met het streven naar waarborging en bevordering van de verpleegkundige reumazorg en daarnaast het professionaliseren van de beroepsuitoefening is het ontwikkelen van deze richtlijn vanuit de beroepsvereniging een logische stap. Wat betreft de gebruikte methode is zo veel mogelijk getracht

binnen de vastgestelde kaders voor richtlijnontwikkeling te zoeken naar evidence-based gegevens. Naast systematische literatuurstudie is daar, waar deze in het bijzonder op verpleegkundig gebied niet beschikbaar waren, gebruikgemaakt van consensus over best practice door ledenraadpleging. Voor de eerste keer is er gebruikgemaakt van raadpleging via het social network voor zorgprofessionals Hepicon. De werkgroep heeft ook van dit medium gebruikgemaakt voor discussie en beoordeling van teksten.

De richtlijn is alleen ontwikkeld voor toepassing van biologicals bij volwassenen in de reumatologiepraktijk. Voor toepassing van biologicals bij

kinderen, dermatologische patiënten en gastro-enterologische patiënten is te weinig kennis binnen de afdeling. Indien informatie voorhanden is, is deze wel vermeld.

Deze richtlijn kan gebruikt worden als uitgangspunt voor de ontwikkeling van richtlijnen, protocollen of klinische paden in de eigen praktijk. Afhankelijk van plaatselijke afspraken en omstandigheden kunnen werkzaamheden en taken worden vastgelegd.

V&VN Reumatologie, november 2010



UCB Pharma B.V.
t 076-5731140
e ucbnl@ucb.com
w www.ucbpharma.nl

UCB is een wereldwijd opererend biofarmaceutisch bedrijf met vestigingen in meer dan 40 landen en het hoofdkantoor in Brussel. UCB heeft een sterke focus op ernstige aandoeningen en heeft de volgende expertisegebieden:

- aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (epilepsie, narcolepsie, de ziekte van Parkinson en het restless legs syndroom)
- auto-immuunziekten (o.a. reumatoïde artritis) en
- allergische, respiratoire aandoeningen.

UCB besteedt jaarlijks een kwart van de omzet aan onderzoek naar nieuwe behandelmogelijkheden wat resulteert in een goed gevulde pijplijn met innovatieve medicijnen in bovenstaande gebieden en ook voor o.a. fibromyalgie, migraine en lupus.

Biofarma van de volgende generatie

Voortdurende research op het gebied van biologie en chemie leidt tot nieuwe inzichten, nieuwe ontwikkelingen en nieuwe toepassingen om ernstige aandoeningen steeds effectiever te behandelen. Deze gecombineerde biologisch-chemische benadering, "biofarma" genaamd, staat centraal in ons dagelijks werk.

Wij doen dit niet alleen. Om de complexiteit van ernstige ziektes beter te begrijpen en om deze ziektes efficiënter te kunnen behandelen werken wij nauw samen met vooraanstaande wetenschappers, partnerorganisaties en patiënten. Door deze integrale benadering bevinden wij ons in de voorhoede van biofarmaceutische bedrijven, met medicijnen die echt een stap voorwaarts betekenen voor patiënten en hun behandelaars.

Met de patiënt als uitgangspunt staan integriteit, kwaliteit, innovatie, verantwoordelijkheid en transparantie centraal in onze bedrijfsfilosofie.

1. Biologicals, productie, werking en producten

PRODUCTIE

Dankzij moderne biotechnologie kunnen menselijke eiwitten nagemaakt worden. Medicatie die met behulp van deze technologie ontwikkeld is, noemen we biologicals. Biologicals grijpen in op het mechanisme dat van belang is voor het onderhouden van het chronische ontstekingsproces. Door deze zogenaamde immunomodulerende therapie nemen ontstekingsverschijnselen, zoals gewrichtsontstekingen bij reumatoïde artritis af. Het menselijk immuunsysteem dient ervoor om lichaamsvreemde elementen zoals bacteriën en virussen onschadelijk te maken. Dit is een complex samenspel tussen verschillende type cellen zoals B- en T-lymfocyten en ontstekingseiwitten zoals TNF- α en interleukine-1 en interleukine-6. Biologicals kunnen dit samenspel beïnvloeden waardoor ontstekingen krachtig en snel onderdrukt worden. Er zijn biologicals die bepaalde cellen van het immuunsysteem remmen of uitschakelen (zoals abatacept en rituximab); andere biologicals (zoals de TNF- α -blokkers) grijpen in op het mechanisme van de ontstekingseiwitten. Niet alle biologicals zijn zuiver humaan. Bij infliximab en rituximab bestaat het variabele deel van het antilichaam voor een deel uit muizenewit. De productie van biologicals vindt plaats door middel van levende cellen in kweekbassins.

WERKING

Bij diverse auto-immuunziekten, waaronder RA, wordt de chronische ontsteking onder andere veroorzaakt doordat er voortdurend te veel ontstekingsbevorderende boodschappereiwitten door het immuunsysteem (in casu de B- en T-lymfocyten) worden geproduceerd. Er ontstaat een kettingreactie. Experimenten hebben aangetoond dat cytokinen zoals, TNF- α , TNF- β , IL-1 en IL-6 een centrale rol spelen in het ontstaan van artritis.

TNF- α

TNF- α is een belangrijk cytokine in ontstekingsprocessen van auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis. Ook speelt het een grote rol bij het op gang komen van de pannusvorming die leidt tot destructie en vergroeiing van de gewrichten. Tumornecrosefactor (TNF) is een ontstekingsseiwit dat wordt gemaakt door ontstekingscellen. Het speelt een sleutelrol bij het ontstaan en het in stand houden van vele ontstekingsprocessen. Door deze eiwitachtige stof te blokkeren met adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab of infliximab, kunnen de ontstekingen voorkomen en/of geremd worden. Men probeert zo de ketting te doorbreken (de boodschap niet aan te laten komen), en daarmee ontstekingsverschijnselen als de destructie en vergroeiing van gewrichten tegen te gaan. Adalimumab, certolizumab pegol, infliximab, en golimumab binden specifiek het receptor- of membraan- gebonden TNF- α . Etanercept is een receptor-construct (imitatiereceptor). Het vangt zowel het vrije TNF- α als het TNF- α weg uit de vloeibare omgeving. De vijf anti-TNF- α -preparaten die momenteel beschikbaar zijn, verschillen niet alleen wat betreft farmacologische en farmacokinetische eigenschappen, maar ook in wijze van toediening. Er zijn nog weinig gegevens beschikbaar over verschillen die relevant zijn voor de effectiviteit en schadelijkheid. Etanercept is niet werkzaam gebleken bij de ziekte van Crohn. [2]

IL-1

Interleukine-1 (IL-1) is een cytokineachtige stof die eveneens een rol speelt bij het ontstekingsproces. Bij RA is het evenwicht tussen de hoeveelheid IL-1 en IL-1 Ra verstoord: er is teveel IL-1 en daardoor ontstaat de specifieke ontstekingsreactie. Anakinra is een product dat de werking van IL-1 remt door de bindingsplaats van IL-1 aan de receptor te bezetten. Het blokkeert de receptor voor IL-1. Anakinra is een nagemaakte versie van de natuurlijk voorkomende interleukine-1receptorantagonist IL-1 Ra en heeft als doel het evenwicht te herstellen, waardoor de werking van IL-1 geremd wordt en de specifieke ontstekingsreactie wordt verhinderd.

B-cellen

Ook B-lymfocyten spelen een rol in de ontstekingscascade bij patiënten met reumatoïde artritis. Hun rol ligt niet alleen in de vorming van autoantilichamen, maar ook in de antigeen presenterende functies, de producties van cytokines en de vorming van lymfoïde structuren bij chronische ontstekingsprocessen. Rituximab is een eiwit dat zich bindt aan bepaalde eiwitten op jonge witte bloedcellen (de CD20-positieve B-lymfocyten), waardoor deze B-cellen niet kunnen uitrijpen en er uiteindelijk geen volwassen B-lymfocyten meer gevormd worden: het aantal B-cellen in het bloed en in het gewricht neemt af. Dit betekent dat de vorming van ontstekingsfactoren (cytokinen) zoals TNF- α , IL-1 en IL-6 (door macrofagen) wordt geremd en de specifieke ontstekingsreactie wordt verminderd.

T-cellen

Autoreactieve T-cellen blijken een grote rol te spelen in de pathogenese van auto-immuunziekten. T-celactivatie maakt gebruik van twee signalen. Het antigeenspecifieke signaal (signaal 1) en het costimulatoire signaal (signaal 2), beide door antigeen presenterende cellen (APC's) doorgegeven aan T-lymfocyten. Signaal 1 is de herkenning van het antigeen (aangeboden door de APC) door de T-celreceptor. Signaal 2 is het costimulatoire signaal veroorzaakt door interactie tussen CD28 op de celmembraan van T-cellen en CD80/CD86 op het celoppervlak van de APC.

Abatacept remt de co-stimulerende werking van T-lymfocyten door specifiek te binden op CD80/CD86 op het celoppervlak van de APC. Abatacept vermindert de productie van antigeenspecifiek TNF- α , interferon- α en interleukine-2 door T-lymfocyten.

IL-6

IL-6 is betrokken bij verschillende fysiologische processen zoals T-celactivatie, inductie van immunoglobulinesecretie, inductie van hepatische acutefase-eiwitsynthese en stimulering van hemopoëse. IL-6 is betrokken bij de pathogenese van ziekten waaronder inflammatoire ziekten, osteoporose en neoplasmata.

Tocilizumab is een monoklonaal antilichaam dat de werking van zowel oplosbare als membraangebonden interleukine-6 (IL-6)-receptoren blokkeert, waardoor de ontstekingsprocessen zoals gezien bij RA geremd worden.

PRODUCTEN

Adalimumab (Humira®)

Werking: adalimumab is een in het laboratorium nagemaakt humaan monoklonaal antilichaam tegen TNF- α dat het overtollige, en daardoor schadelijke, circulerende en receptor- of membraangebonden TNF- α wegvangt.

Registratie: Adalimumab is geregistreerd voor RA in combinatie met methotrexaat (MTX), AP, SA, JIA (vanaf 12 jaar), psoriasis (PsO) en de ziekte van Crohn (CD) en wordt tevens vergoed voor ernstige visusbedreigende uveïtis en ziekte van Behçet.

Dosering en toediening: Adalimumab wordt voor de reumatische aandoeningen eenmaal per twee weken in een dosering van 40 mg subcutaan (sc) voorgeschreven. Bij onvoldoende respons kan de dosis worden verdubbeld naar 40 mg per week. De voorgevulde spuit is kant-en-klaar voor gebruik en is tevens leverbaar in een pen voor eenmalig gebruik. Voor prikstructie of indien een patiënt door beperkte handfunctie deze niet zelf kan toedienen, kan gebruik worden gemaakt van een verpleegkundige van het Humira Care programma via ApotheekZorg. Voor PsO en CD zijn andere doserings schema's gebruikelijk. Vergoeding: Adalimumab wordt onder voorwaarden (artsenverklaring) voorgeschreven en wordt dan volledig vergoed.

Certolizumab pegol (Cimzia®)

Werking: Certolizumab pegol bestaat uit het TNF- α -herkende gedeelte van een monoklonaal antilichaam dat in staat is vrij aanwezig en membraangebonden TNF- α te binden en de inactiveren. Certolizumab pegol is een nagemaakt menselijk antilichaamfragment. Waarbij polyethyleenglycol (PEG) verbonden is voor stabiliteit en verminderde immunogeniciteit. Het heeft een hoge affiniteit voor het humane cytokine TNF- α . Het neutraliseert TNF- α selectief. Incubatie van monocytten met certolizumab pegol resulteert in dosisafhankelijke remming van door lipopolysacharide (LPS) geïnduceerde TNF- α - en IL1- β -productie in humane monocytten. Het middel is gehumaniseerd. Registratie: Certolizumab pegol is in combinatie met MTX geregistreerd voor matige tot ernstige RA. Dosering en toediening: Certolizumab pergol wordt geleverd in een voorgevulde ergonomische spuit van 200 mg. De aanbevolen startdosis is twee injecties van 200 mg (400 mg totaal) in week 0, 2 en 4 gevolgd door een onderhoudsdosering van 200 mg per twee weken. Toediening kan indien patiënt niet zelf kan

prikken of prik-instructie thuis wil krijgen, worden geregeld via verpleegkundige zorg van Cimzia Service.

Vergoeding: Certolizumab pegol wordt onder voorwaarden (artsenverklaring) voorgeschreven en wordt dan volledig vergoed.

Etanercept (Enbrel®)

Werking: Etanercept is een humaan receptor-construct dat specifiek TNF- α wegvangt en daardoor de chronische ontstekingsreactie remt (competitieve receptor).

Registratie: Etanercept is geregistreerd voor RA, AP, SA, JIA (vanaf 4 jaar) en PsO en wordt tevens vergoed voor hidradenitis suppurativa en de ziekte van Takayasu.

Dosering en toediening: Bij de behandeling van reumatische aandoeningen bij volwassenen is de dosering tweemaal 25 mg sc per week of eenmaal 50 mg sc per week. Bij PsO wordt de eerste 12 weken 2 maal 50 mg sc per week voorgeschreven. Daarna is de dosering 2 maal 25 mg sc per week of 1 maal 50 mg sc per week.

Bij kinderen is de dosering afhankelijk van het lichaamsgewicht: 0,4 mg/kg 2 maal per week tot een maximum van 25 mg per dosis. De injectie is leverbaar in een voorgevulde spuit van 25 en 50 mg, in een pen, de MyClic-pen (à 50 mg). Er is een speciale kinderverpakking van 25 mg poeder met water voor injectie en voor volwassen patiënten met een allergie voor het oplosmiddel van de voorgevulde variant is er ook een poedervorm (25 mg) beschikbaar die wordt opgelost in water. Voor toediening thuis of prikinstructie kan gebruik worden gemaakt van verpleegkundige zorg van Enbrel Zorg Support.

Vergoeding: etanercept wordt onder voorwaarden (artsenverklaring) voorgeschreven en wordt dan volledig vergoed.

Golimumab (Simponi®)

Werking: Golimumab is een humaan monoklonaal antilichaam (net als adalimumab) dat in staat is vrij aanwezige en membraangebonden TNF- α te binden en te inactiveren.

Registratie: Golimumab is geregistreerd voor RA in combinatie met MTX, AP en SA.

Dosering: Voor alle geregistreerde ziektebeelden is de dosering eenmaal per maand 50 mg sc. Bij uitblijven van respons na 3 à 4 doseringen bij patiënten met gewicht >100 kg, kan een verhoging van de dosis overwogen worden naar 100 mg 1 β per maand. Als na 3 à 4 extra doseringen van 100 mg nog steeds geen therapeutisch effect optreedt, moet voortzetting van de behandeling heroverwogen worden. Golimumab wordt geleverd

in een voorgevulde pen. Voor toediening thuis of prikinstructie kan gebruikt worden gemaakt van verpleegkundige zorg van het Simponi for Me-programma.

Vergoeding: Golimumab wordt onder voorwaarden (artsenverklaring) voorgeschreven en wordt dan volledig vergoed.

Infliximab (Remicade®)

Werking: Infliximab is een monoklonaal antilichaam, maar is niet zuiver humaan. Het bindt receptor- en membraangebonden TNF- α en vangt het vrij circulerende TNF- α weg.

Registratie: Infliximab is geregistreerd voor RA, SA en AP, PsO, CD (zowel kinderen als volwassenen) en UC. Infliximab is voor RA en AP geregistreerd in combinatie met methotrexaat (MTX). Voor AP ook als monotherapie. Infliximab wordt ook vergoed voor ernstige visusbedreigende uveïtis, sarcoïdose en hidradenitis.

Dosering en toediening: bij RA is 3 mg/kg lichaamsgewicht, en 5 mg/kg voor AS, AP, PsO, CD en UC. Het wordt toegediend door middel van e en infuus in week 0, week 2, week 6 en daarna elke 8 weken. Bij SA geldt dat er ook om de 6 weken kan worden toegediend.

Bij onvoldoende effect of *flares* van de ziekte kan de dosis verhoogd worden of het interval verkort worden – in de BeSt-studie [3] wordt de dosis verhoogd tot 10 mg/kg lichaamsgewicht. In de praktijk is dosisverhoging met 1 vial of intervalverkortening van één week gebruikelijk.

Vergoeding: Infliximab is opgenomen in de Regeling dure geneesmiddelen. Voor patiënten die al vóór 1 mei 2004 met infliximab zijn behandeld, blijft de 100% vergoeding van kracht voor de duur van de behandeling. Voor de behandeling van patiënten die na 1 mei 2004 gestart zijn met infliximab krijgt de zorginstelling (regeling 2006) 80% van de kosten van het geneesmiddel vergoed van de ziektekostenverzekeraar.

Infliximab dient altijd onder toezicht en monitoring van bevoegd medisch personeel te worden toegediend. Dit gebeurt meestal op de dagbehandeling van een ziekenhuis.

Inmiddels wordt infliximab in een aantal gevallen volledig vergoed via het GVS indien het wordt toegediend in een infusiekliniek of zelfstandig behandelcentrum (ZBC) (dit is afhankelijk van het beleid van de zorgverzekeraar).

Anakinra (Kineret®)

Werking: Anakinra is een IL-1-receptorantagonist. Anakinra voorkomt binding van IL-1 aan de IL-1-receptor.

Registratie: Anakinra is geregistreerd voor RA in combinatie met MTX. Anakinra wordt tevens vergoed bij therapieresistente adult onset Still's disease en bij het CINCA-syndroom en mucklewellsyndroom.

Dosering en toediening: Anakinra wordt voorgeschreven in een dosering van 100 mg sc per dag. Anakinra wordt geleverd in kant-en-klare spuitjes. Het kan worden toegediend met behulp van een SimpleJect auto-injector welke door de fabrikant wordt geleverd.

Vergoeding: Anakinra wordt onder voorwaarden (artsenverklaring) voorgeschreven en wordt dan volledig vergoed.

Rituximab (MabThera®)

Werking: Rituximab is een chimerisch monoklonaal antilichaam dat deels uit humane eiwitten en deels uit muizen-eiwitten bestaat en gericht is tegen CD20, een eiwit op de celwand van een selectie van B-cellen. Hierdoor daalt het aantal B-cellen. Stamcellen blijven gespaard omdat daar geen CD20 op voorkomt. B-cellen regenereren daardoor meestal binnen een aantal maanden na behandeling.

Registratie: Rituximab is geregistreerd voor de behandeling van RA in combinatie met methotrexaat, bij falen op een TNF- α -blokker.

Dosering en toediening: Rituximab wordt toegediend in twee infusen van 1000 mg met twee weken tussentijd. Afhankelijk van het terugkeren van de ziekteactiviteit worden na 6-12 maanden opnieuw twee infusen toegediend.

Rituximab wordt al langere tijd toegepast bij de behandeling van Non-Hodgkin lymfomen (NHL) en chronische lymfatische leukemie (CLL). Het protocol (dosering en frequentie) voor behandeling van lymfeklierkanker wijkt af van het protocol bij de behandeling van RA.

Rituximab dient altijd onder toezicht en monitoring van bevoegd medisch personeel te worden toegediend. Dit gebeurt meestal op de dagbehandeling van een ziekenhuis.

Vergoeding: Rituximab is opgenomen in de Regeling dure geneesmiddelen. (De zorginstelling krijgt 80% van de kosten van het geneesmiddel door de zorgverzekeraar vergoed.)

Abatacept (Orencia®)

Werking: Abatacept is een fusie-eiwit dat bestaat uit het extracellulair domein van humaan cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd antigeen 4 (CTLA-4) verbonden met een gemodificeerd Fc-deel van humaan immunoglobuline G1 (IgG1).

Abatacept moduleert selectief het co-stimulator signaal dat nodig is voor volledige activatie van T-lymfocyten met CD28-expressie. Voor volledige activatie van T-lymfocyten zijn twee signalen van antigeen presenterende cellen nodig. Abatacept remt de costimulatorische weg (signaal 2) selectief door specifiek te binden aan CD80 en CD86.

Registratie: abatacept is geregistreerd voor de behandeling van RA in combinatie met methotrexaat, bij volwassenen patiënten met onvoldoende respons op eerdere therapie met 1 of meerdere DMARDs inclusief MTX of een TNF- α -blokker. Tevens is abatacept geregistreerd voor de behandeling van JIA bij jongepatiënten van 6 jaar of ouder met een ontoereikende respons op andere DMARDs inclusief ten minste één TNF- α -blokker.

Dosering en toediening: Abatacept wordt toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten. De dosering is gewichtafhankelijk (< 60 kg 500 mg, tussen 60 en 100 kg 750 mg en > 100 kg 1000 mg). Na de initiële dosering dient abatacept wederom toegediend te worden na twee en vier weken en daarna elke vier weken. De aanbevolen dosering ORENCIA voor patiënten met juveniele idiopathische artritis tussen 6 en 17 jaar met een lichaamsgewicht tot 75 kg is 10 mg/kg, berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt bij elke toediening.

Pediatrie patiënten met een gewicht van 75 kg of meer dienen de volwassen dosering ORENCIA te krijgen, waarbij de maximumdosering van 1000 mg niet overschreden mag worden. Na de initiële dosering dient ORENCIA wederom toegediend te worden na 2 en 4 weken en daarna elke 4 weken.

Vergoeding: Abatacept is opgenomen in de Regeling dure geneesmiddelen.

Tocilizumab (RoActemra®)

Werking: Tocilizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat de werking van zowel oplosbare als membraangebonden interleukine-6 (IL-6)-receptoren blokkeert. IL-6 is een pro-inflammatoir cytokine dat geproduceerd wordt door verschillende typen cellen waaronder T- en B-cellen, monocytten en fibroblasten en leidt tot inflammatie van de gewrichten.

Registratie: Tocilizumab is geregistreerd voor de behandeling van RA in combinatie met methotrexaat, bij ontoereikende respons of intolerantie op eerdere behandeling met één of meerdere DMARDs of TNF-antagonisten

Dosering en toedieningen: Tocilizumab wordt toegediend als intraveneuze infusie éénmaal per vier weken in een dosering van 8 mg/kg lichaamsgewicht, waarbij doseringen boven de 800 mg niet worden aangeraden

Vergoeding: Tocilizumab is opgenomen in de Regeling dure geneesmiddelen.

Voor alle producten geldt dat de combinatie met MTX bij RA en AP betere resultaten laat zien dan monotherapie.

Het wordt niet geadviseerd om biologicals gelijktijdig te gebruiken. Een studie waarbij etanercept en anakinra gecombineerd werden, gaf negatieve resultaten. [4] Ook de IM101-101-trial waarin abatacept en etanercept samen werden gegeven liet een verhoogd risico zien. Op basis hiervan wordt afgeraden abatacept te combineren met een andere biological. [35] Andere combinaties zijn niet onderzocht.

SWITCHEN NAAR ANDER BIOLOGICAL

Bij onvoldoende werking of bij bijwerkingen kan gewisseld worden van de ene naar de andere biological. Voor abatacept golimumab, tocilizumab en rituximabis onderzocht of wisseling kan na eerdere behandeling met een TNF- α -blokker. Rituximab is ook uitsluitend geregistreerd voor toepassing na falen op een eerder TNF- α -blokker. Voor switchen naar een andere TNF-blokker zijn bijna alleen observationele data beschikbaar, waarbij veelal goede resultaten worden gezien. Voor Golimumab zijn wel gegevens beschikbaar, hierbij is aangetoond dat switchen naar dit middel na falen op één of twee TNF- α -blokkers effectief is. Alle wisselingen zijn mogelijk. De tijd die dient te worden aangehouden bij wisseling tussen twee medicamenten wordt niet in de literatuur beschreven. Verschillende praktijken houden voor de TNF- α -blokkers en anakinra tweemaal de halfwaardetijd van de producten aan. Voor abatacept is dit beschreven in de ARRIVE studie. Swichen naar abatacept kan zonder problemen op het moment dat volgens het TNF-schema een nieuwe dosering wordt toegediend. [46] Voor switchen na abatacept en rituximab zijn geen gegevens bekend.

Halfwaardetijden van de verschillende producten:

Abatacept	gemiddeld 13,1 dagen variërend van 8-25 dagen
Adalimumab	12-14 dagen
Anakinra	3-9 uur
Certolizumab pegol	14 dagen
Etanercept	3 dagen
Golimumab	12 dagen
Infliximab	8-9,5 dag
Rituximab	21 dagen
Tocilizumab	8-14 dagen

2. Biologicals niet voor iedereen

ALGEMEEN

Om de juiste patiënten te behandelen met biologicals, zijn er door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) richtlijnen c.q. standpunten en behandeladviezen gepubliceerd [5-8,49-51] voor het verantwoord behandelen van patiënten met reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica en arthritis psoriatica.

De artsverklaringen die nodig zijn voor de vergoeding van de middelen die niet in de ziekenhuissetting worden toegediend, zijn gebaseerd op de richtlijnen van de NVR.

In de nabije toekomst, mogelijk per juli 2011, zal de vergoedingssystematiek van de middelen wijzigen. Er ligt een voorstel om alle middelen door de ziekenhuizen te laten verstrekken volgens de 80%-regeling voor dure geneesmiddelen.

VERGOEDINGSCRITEARIA

Voordat de patiënt start met een biological, dient de mate van de ziekteactiviteit bepaald te worden.

De wijze waarop de ziekteactiviteit gemeten wordt, is afhankelijk van het ziektebeeld.

Zowel voor vergoeding vanuit de Regeling dure geneesmiddelen (abatacept, infliximab, rituximab en tocilizumab) als voor vergoeding door middel van een artsverklaring, dienen vergoedingscriteria gehanteerd te worden.

REUMATOÏDE ARTRITIS (RA)

Om voor vergoeding in aanmerking te komen moet er sprake zijn van actieve RA. Voor de beoordeling van de ziekteactiviteit bij RA wordt gebruik gemaakt van de DAS28-score. De DAS28-score is een ziekteactiviteitsindex die pijn en zwelling van 28 gewrichten combineert met bezinking en een VAS-score van de patiënt ten aanzien van pijn bij RA. De DAS28-score moet minimaal 3,2 zijn bij aanvang van de behandeling.

Daarnaast komt de patiënt pas in aanmerking voor de behandeling met een biological als de behandeling met conventionele DMARDs

(minimaal twee waaronder MTX in een dosering van 25 mg/week tenzij gecontraïndiceerd) onvoldoende effectief was. corticosteroïden wordt door Zorgverzekeraars Nederland (artsverklaring) nog niet tot de DMARDs gerekend. Rituximab is geregistreerd voor de behandeling van RA na falen op minimaal één TNF-blokker.

SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA (SA, ZIEKTE VAN BECHTEREW)

Om voor vergoeding in aanmerking te komen moet er sprake zijn van een ernstige actieve SA. Om dit te meten, wordt de BASDAI-score afgenomen. Dit is een vragenlijst die ziekte-activiteit meet. De BASDAI dient minimaal 4 te zijn bij aanvang van de behandeling. [5]

Daarnaast komt de patiënt pas in aanmerking voor behandeling met een biological bij onvoldoende respons op behandeling met minimaal twee NSAID's in maximale dosering of maximaal door de patiënt getolereerde dosering en andere conventionele therapie.

ARTHRITIS PSORIATICA (AP)

Voor AP geldt dat er sprake moet zijn van een actieve progressieve vorm van arthritis psoriatica. In het NVR-standpunt wordt beschreven dat er minstens twee gewrichten ontstoken moeten zijn. Daarnaast wordt een VAS-score van de ziekteactiviteit ingevuld door zowel de patiënt als behandelaar. De patiënt moet onvoldoende respons hebben op DMARD-therapie (meestal MTX in een dosering van 25 mg per week, tenzij deze dosering niet verdragen wordt). Daarnaast moet de VAS-score, het oordeel van zowel arts als patiënt ten aanzien van ziekteactiviteit, hoger dan 40 zijn (schaal 0-100).

Van AP komen verschillende vormen voor en daarom verschillen de standpunten ten aanzien van ziekteactiviteit en behandeling:

- *Oligoarticulaire vorm van arthritis psoriatica.* Onvoldoende effect op MTX (minstens 25 mg/week dan wel intolerantie of contra-indicatie

voor MTX; globaal oordeel van de arts en de patiënt over de ziekteactiviteit van minstens 40 (op een VAS-schaal van 0-100) en niet meer dan 20 van elkaar afwijkend; persisterende artritis ondanks lokale (intra-articulaire) therapie; en 2-4 aangedane gewrichten.

- *Polyarticulaire vorm van arthritis psoriatica.*
Onvoldoende effect op MTX (minstens 25 mg/per week) dan wel intolerantie of contra-indicatie voor MTX; globaal oordeel van de arts en de patiënt over de ziekteactiviteit van minstens 40 (op een VAS-schaal van 0-100) en niet meer dan 20 van elkaar afwijkend; minstens vijf gevoelige en minstens vijf gezwollen gewrichten.
- *Begeleidende psoriasis bij arthritis psoriatica.*
Bij de diagnose arthritis psoriatica kan ook de ernst van de psoriasis naar oordeel van de dermatoloog (afhankelijk van lokalisatie en/of uitgebreidheid) een behandelingsindicatie zijn. [8] Als voorwaarde geldt hiervoor: onvoldoende effect op, of intolerantie of contra-indicatie voor systemische therapie, waaronder methotrexaat (minstens 25 mg/per week).

RESPONSCRITERIA

Drie maanden na de start met een biological dient bij alle drie de reumatische ziektebeelden een vervolgmeting te worden gedaan. Hierbij geldt dat de mate van ziekteactiviteit vast gesteld dient te worden. [richtlijnen en standpunten NVR 5-8] Bij abatacept dient dit ook na zes maanden gedaan te worden omdat het zes maanden kan duren voor het effect optimaal is. Bij RA moet de DAS28 minimaal 1,2 punten zijn gedaald.

Bij SA is de beoordeling gebaseerd op de BASDAI. De BASDAI moet minimaal 2 punten zijn gedaald. Bij AP met oligoarthritis moet de artritis in minstens één gewricht sterk verbeterd zijn. Bij polyarthritis moet minstens 20% van het aantal ontstoken gewrichten verbeterd zijn. Wanneer met name problemen met de huid op de voorgrond staan, moet er sprake zijn van een sterke verbetering van de huid na 6 maanden.

CRITERIA DIE VAN INVLOED KUNNEN ZIJN OP DE KEUZE VOOR EEN MIDDEL

Naast vergoedingscriteria kunnen in de praktijk ook andere overwegingen een rol spelen bij de beslissing te beginnen met en/of de voorkeur te hebben voor een middel.

Algemene overwegingen

- Kan en wil de patiënt zelf de subcutane injecties toedienen na gedegen training, of wordt de voorkeur gegeven aan i.v. toediening in een gecontroleerde omgeving? Het gebruiksgemak kan meespelen in de keuze.
- Wil, of kan het ziekenhuis de biological (bij i.v. toediening) deels vergoeden?
- Is er de mogelijkheid van toediening in een ZBC?
- Therapietrouw van de patiënt.
- Indien de behandelend arts geen voorkeur heeft voor een specifieke biological, dan dient de patiënt voldoende geïnformeerd te zijn om een eventuele keus te maken.
- De frequentie van toedienen.
- Gebruiksgemak; thuis of in het ziekenhuis. Gegevens op basis van onderzoek die de keuze beïnvloeden zijn marginaal voorhanden.

De BeSt-studie [36] waarbij vier verschillende behandelingen zijn vergeleken, laat zien dat bij vroege behandeling met combinatietherapie, waaronder methotrexaat met infliximab, minder gewrichtsschade te zien is dan bij monotherapie als startbehandeling. Ook werd aangetoond dat bij een deel van de patiënten die infliximab kregen, de behandeling geheel kon worden afgebouwd met behoud van remissie.

De Dream-studie [39], een cohortonderzoek bij RA-patiënten, laat zien dat in de eerste twaalf maanden behandeling van etanercept en adalimumab minder totale kosten met zich meebrengen dan infliximab.

CONTRA-INDICATIES EN RISICO'S

Infecties

Risico's op en bij tuberculose (tbc) en andere infecties moeten goed met de patiënt worden doorgesproken. Er dient uitleg te worden gegeven over potentiële problemen die zich kunnen voordoen. Bij infecties of verhoogd risico op infecties (denk aan open been, tbc, septische artritis korter dan twaalf maanden geleden, persisterende (long) infecties, urinekatheter) wordt aanbevolen niet te starten met een biological alvorens deze optimaal zijn behandeld. Daarnaast is het belangrijk de patiënt in te lichten over zijn eigen verantwoordelijkheid ten aanzien van het rapporteren van infecties en de eventuele noodzaak voor onderbreking van behandeling met een biological. Ook nevenaandoeningen zoals diabetes en COPD kunnen het risico op infecties verhogen.

Vaak gerapporteerde infecties tijdens het gebruik van biologicals zijn: herpes zoster (gordelroos), longontsteking, urineweginfecties, open wonden, maagdarminfecties (IVB-virus) en schimmelinfecties. Ook koorts is een reden om geen biological toe te dienen, dan wel tijdelijk de toediening te staken. Een ernstig gecompromitteerd immuunsysteem of een ernstige onderliggende aandoening zijn redenen om extra voorzichtig te zijn ten aanzien van behandelen met een biological.

TUBERCULOSE

Extra aandacht dient te worden besteed aan de risico's van tbc bij biologicals. TNF-blokkerende therapie kan reactivering van latente tbc veroorzaken. Voor de start van de biological dient er een analyse van het risico op de aanwezigheid van latente of actieve tuberculose plaats te vinden. Deze dient te bestaan uit een anamnese, lichamenlijk onderzoek, X-thorax en mantouxtest. [9] Er moet geïnformeerd worden naar tbc in het verleden, geboorteland, reizen of contacten met mensen met tbc. Bij positieve bevindingen dient behandeld te worden volgens de richtlijn van de NVR. Er is verschil in behandeling van latente en actieve tbc. Wat betreft het starten van de biological wordt in de richtlijn vermeld dat er geen evidence voor veiligheid is alvorens de profylaxe/behandeling van de tbc volledig is afgerond. Echter in de praktijk blijkt dat veel instellingen na zes weken tot drie maanden behandelen van ltbc al starten met een biological waarbij tevens de tbc-profylaxe/behandeling wordt gecontinueerd. Ook over de duur van de tbc-behandeling bij latente tbc zijn de afspraken in de diverse behandelcentra verschillend. De NVR-richtlijn vermeldt 9-12 maanden INH. Er zijn echter ook centra waar men zes maanden behandelt, maar dit zou minder effectief zijn. [27] De maximale veiligheid is pas bereikt indien de profylaxe volledig, zorgvuldig en ongecompliceerd is toegediend. De longarts of GGD-/tbc-arts kan worden ingeschakeld bij een positieve mantoux of longafwijkingen. Indien sprake is van actieve tbc, dient de tbc-behandeling volledig te worden afgerond alvorens gestart kan worden met biologicals.

Ook tijdens het gebruik van een biological kan een patiënt een besmetting met tbc oplopen. Wijs een patiënt erop alert te zijn op tekenen die hierop kunnen wijzen: gezwollen lymfeklieren, aanhoudend hoesten, plotseling gewichtsverlies, koorts, vermoeidheid, nachtelijk zweten en onverklaarbare klachten. Er zijn meerdere gevallen van extrapul-

monaire en gedissemineerde tbc waargenomen onder TNF-blokker gebruikers, wat resulteerde in verlate diagnose en behandeling. [27] In de literatuur worden er relatief en absoluut meer gevallen van tuberculose beschreven na het gebruik van infliximab en adalimumab dan na het gebruik van etanercept. Dit zou verklaard kunnen worden doordat etanercept een ander werkingsmechanisme heeft dan de monoklonale antilichamen.

HEPATITISBESMETTING

Zowel bij abatacept [49] als bij rituximab [50] wordt geadviseerd patiënten alvorens zij behandeld worden, te screenen op een actieve besmetting van hepatitis B. Bij Tocilizumab [51] wordt ook bij leverfunctiestoornissen geadviseerd te screenen op hepatitis B en C besmetting. Antireumatische therapie wordt geassocieerd met hepatitis B reactivatie. Daarom gaan er stemmen op om alle patiënten te controleren op virale hepatitis voordat de therapie met biologicals wordt gestart. [Najaarsdagen Reumatologie 2010]

CARDIALE PROBLEMEN

Bij een aantal van de biologicals (met name adalimumab, infliximab en rituximab) wordt ernstig hartfalen (NYHA-klasse III of IV) genoemd als contra-indicatie. Dit dient dus goed te worden onderzocht en gereguleerd. Patiënten met licht hartfalen dienen extra alert te zijn op cardiale bijverschijnselen. Bij certolizumab pegol en golimumab is geen onderzoek gedaan. Op grond van waargenomen effecten bij andere TNF-blokkers, zijn beide gecontraïndiceerd bij patiënten met hartfalen

DEMYELINISERENDE AANDOENINGEN

Er zijn patiënten die tijdens het gebruik van anti-TNF middelen een MS-achtig ziektebeeld hebben ontwikkeld of waarbij de klachten verergerden. Theoretisch kan abatacept auto-immuunprocessen verhogen, wat theoretisch zou kunnen leiden tot verslechtering van MS. Indien de patiënt bekend is met MS dient overleg plaats te vinden met de behandelend neuroloog over het wel of niet voorschrijven van de biological. De richtlijn van de NVR ontraadt behandeling met een biological indien er sprake is van MS.

Bij rituximab-toepassing zijn gevallen van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) beschreven. Echter PML is ook beschreven bij patiënten die geen rituximab kregen. Een causaal verband is niet vastgesteld.

Ook tijdens het gebruik van een biological kunnen hartproblemen of zenuwaandoeningen ontstaan. Klachten die daarop wijzen, zijn onder andere: moeïjkheden met lopen, verminderd gevoel of tintelingen in de ledematen, wazig zien, oogpijn, kortademigheid en gezwollen voeten.

MALIGNITEITEN

Maligniteiten die langer dan tien jaar geleden zijn behandeld vallen niet onder de exclusiecriteria. [12] In alle andere gevallen moet overlegd worden tussen de behandelend specialist en de reumatoloog. Bij een nog aanwezige maligniteit is het advies niet te behandelen met een biological [4]. Dit geldt in het bijzonder voor maligne lymfomen. Mochten dergelijke beelden zich ontwikkelen tijdens de therapie, dan dient behandeling met de biological gestaakt te worden.

Lymfomen zouden meer voorkomen bij behandeling met TNF-blokkerende middelen dan in de gezonde populatie. Aangezien lymfomen ook vaker voorkomen bij patiënten met RA en andere auto-immuunaandoeningen is het niet duidelijk of TNF- α -blokkade hiervan de oorzaak is.

NIERFUNCTIESTOORNISSEN

Bij ernstige nierfunctiestoornissen (creatinine < 30 ml/min) mag geen anakinra worden voorgeschreven.

OVERGEVOELIGHEID

Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen uit de middelen of voor muizeneiwitten (in het geval van infliximab en rituximab) is ook een contra-indicatie.

LEEFTIJD

Alle middelen zijn geregistreerd voor volwassenen. Abatacept, adalimumab en etanercept mogen worden toegediend aan kinderen met JIA jonger dan 18 jaar. Infliximab is geregistreerd voor de behandeling van kinderen met de ziekte van Crohn.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Om ethische redenen is de werking van deze middelen op de ongeboren vrucht niet onderzocht en daarom wordt behandeling van zwangeren met een biological afgeraden. Biologicals komen in de moedermelk, indien een vrouw borstvoeding geeft wordt behandeling afgeraden.

ANTISTOFVORMING

Er zijn inmiddels testen om antistofvorming en spiegels in patiëntenserum te meten. Het gebruik hiervan wordt nog niet breed toegepast in de klinische praktijk maar met name in onderzoek. In onderzoek is onder andere aangetoond dat ondanks humanisering van monoklonale antistoffen toch antistofvorming in patiënten kan optreden in 43% [48] van de met infliximab behandelde en circa 17% [47] van de met adalimumab behandelde RA-patiënten. Hierdoor kan de effectieve dosis van het geneesmiddel afnemen omdat complexvorming tussen geneesmiddel en gevormde antistoffen zorgt voor een neutralisatie en versnelde klaring van het geneesmiddel. In klinische studies is voor zowel infliximab als voor adalimumab een relatie aangetoond tussen antistofvorming, verlaagde plasmaspiegels en verminderde effectiviteit. Naast het verminderen van de effectieve dosis waren de gevormde antistoffen in een aantal gevallen ook geassocieerd met klinische problemen voor de patiënt. Het blijkt dat ook voor gehumaniseerde en in principe volledig humane biologicals in de patiënt een antistofrespons kan worden opgewekt (HAHA, human-anti-human antibodies). De kans op antistofvorming neemt toe naarmate het geneesmiddel vaker wordt geïnjecteerd. Deze antistofvorming kan geremd worden door gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva. Naast meting van antistoffen (infliximab en adalimumab) is het mogelijk om de spiegel van een aantal monoklonale therapeutica (infliximab, adalimumab, etanercept, rituximab) in patiëntenserum te laten meten. Van etanercept zijn geen antistoffen waargenomen. Echter de klinische respons is vergelijkbaar met andere TNF-blokkers. De combinatie van het meten van spiegels van een monokonaal therapeuticum en antistofvorming ertegen kan bijdragen aan optimale therapie voor de individuele patiënt. Bij verlaagde geneesmiddelspiegels, een aantoonbare antistofrespons en weinig positief klinisch resultaat, kan verhoging van de dosis of dosisfrequentie worden overwogen. Als de behandeling geen positief klinisch effect oplevert, hoge antistoftiters worden gevonden en geneesmiddelspiegels niet aantoonbaar zijn, is dat reden om toepassing van het geneesmiddel te staken en eventueel over te gaan op een ander middel met hetzelfde aangrijpingspunt. Indien een patiënt niet gunstig reageert op behandeling, terwijl wél voldoende hoge plasmaspiegels gevonden worden, lijkt switchen naar een middel met een ander aangrijpingspunt de meest aangewezen strategie. [44]

3. Verpleegkundige anamnese

ALGEMEEN

De gevolgen van de ziekte en de comorbiditeit van de patiënt hebben grote gevolgen voor het psychisch en sociaal functioneren en welbevinden van de patiënt. De verpleegkundige anamnese behoort in het bijzonder hierop te zijn afgestemd. Deze anamnese is naast de medische anamnese bij een indicatie voor behandeling met een van de biologicals voor de reumatoloog van belang voor de afweging van de therapeutische opties.

Er bestaan allerlei gevalideerde meetinstrumenten die hierin kunnen ondersteunen en die door verpleegkundigen kunnen worden ingezet. Bij RA is dat de DAS28, bij AP de VAS-ziekteactiviteit zoals die door de patiënt wordt ingeschat, en bij SA de BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) en VAS-vermoeidheid en -rugpijn. Deze meetinstrumenten hebben als doel de ziekteprogressie of remissie te objectiveren vanuit verschillende aandachtsgebieden. Het is belangrijk een uitgangswaarde vast te stellen vóór aanvang van de behandeling. Geadviseerd wordt om daarnaast een verpleegkundige anamnese af te nemen ter beoordeling van vooral de gevolgen van het ziektebeeld en de contra-indicaties op psychosociaal gebied. Tevens kan inventarisatie van verpleegkundige baselinegegevens plaatsvinden. Een nadrukkelijke rol in de screening is weggelegd voor de anamnese gericht op contra-indicaties voor de behandeling met een biological. Er zijn niet alleen medische contra-indicaties (zie hierboven), maar zeker ook psychosociale contra-indicaties.

Het gebruik van een biological heeft het meeste effect als behandelaar, zorgverleners en patiënt efficiënt samenwerken. De behandelaar/reumatoloog zal moeten weten in hoeverre de patiënt de instructies zal (kunnen) opvolgen. De verpleegkundige kan daarom inventariseren of de patiënt voldoende kennis van het ziektebeeld en inzicht in de preventie van bijwerkingen en complicaties

van het biological dat wordt voorgeschreven heeft. Als er belemmeringen bestaan om zichzelf een subcutane injectie toe te dienen of om alert te blijven op mogelijke bijwerkingen of complicaties, zal toediening indien mogelijk door de mantelzorg of de thuiszorg kunnen worden overgenomen. Een andere mogelijkheid is te kiezen voor infusie therapie met abatacept, infliximab of tocilizumab of na falen op een van de TNF- -blokkers voor rituximab. Bovendien moeten mantelzorg, huisarts en thuiszorg hierover adequaat worden voorgelicht en soms ook hierin worden begeleid. De medicatietrouw dient helder te zijn om het effect van de medicatie goed te kunnen beoordelen, ook hier ligt een taak voor de verpleegkundige.

THERAPIEONDERSTEUNEND ONDERZOEK

Therapieondersteunend onderzoek kan door verpleegkundigen worden uitgevoerd bij de begeleiding van patiënten die een biological (gaan) gebruiken.

DAS28

De DAS28 geeft een ziekteactiviteitscore op basis van 28 gewrichten: schouders, ellebogen, polsen, MCPs, (P)IPs handen en knieën. De DAS28 is gevalideerd voor het objectiveren van de ziekteactiviteit van RA, niet van AP.

De formule luidt:

$$\text{DAS28} = 0,56\sqrt{(\text{TJC28})} + 0,28\sqrt{(\text{SJC28})} + 0,70(\log\text{BSE}) + 0,014(\text{VAS-ziekteactiviteit patiënt}).$$

Interpretatie van de DAS28:

< 2,6	remissie
2,6-3,2	lage ziekteactiviteit
3,2-5,1	gemiddelde ziekteactiviteit
>5,1	hoge ziekteactiviteit

In plaats van de DAS28 kan ook de DAS worden afgenomen. Hierbij worden 44 gewrichten gescoord op zwelling en wordt de Ritchie arti-

culairindex gebruikt voor de pijnscore. Ook de BSE en de VAS zijn in de berekening opgenomen. Meer informatie is te vinden op www.das-score.nl

Voor AP wordt het totale aantal gezwollen en het totale aantal pijnlijke gewrichten geteld.

Voor SA wordt de BASDAI afgenomen, een vragenlijst van zes vragen met een tienpunten-antwoordschaal.

BLOEDONDERZOEK

Bloedonderzoek wordt afhankelijk van afspraken in de specifieke reumatologiepraktijk gedaan.

In veel praktijken is het bij aanvang gebruikelijk een volledig bloedbeeld, bezinking, CRP, kreatinine, elektrolyten en leverfuncties te bepalen. Een aantal praktijken doet ook een ANA- en anti-dsDNA-bepaling.

Ook een bacteriologisch onderzoek op hepatitis wordt geadviseerd.

GEWICHT

Bij het voorschrijven van abatacept, infliximab en tocilizumab is de toe te dienen dosis afhankelijk van het lichaamsgewicht. Bij abatacept is de dosis 500 mg bij een gewicht < 60 kg, 750 mg bij een gewicht tussen 60 en 100 kg; boven 100 kg lichaamsgewicht is de dosis 1000 mg per keer. Bij infliximab is de dosis voor RA 3 mg/kg, bij SA en AP 5 mg/kg als startdosis.

Bij tocilizumab is de dosis 8 mg/kg lichaamsgewicht.

RÖNTGENONDERZOEK

Een X-thorax wordt gedaan voor het screenen op (latente) tuberculose (ltbc). In een aantal instellingen wordt behalve de longfoto ook aanvullend röntgenonderzoek aangevraagd van handen en voeten bij RA en AP en van de gehele wervelkolom, de sacro-iliacale gewrichten en de heupen (het bekken) bij SA. Dit kan volgens protocol worden herhaald.

MANTOUX

Voor het screenen op ltbc wordt een mantoux gezet, door 0,1 ml PPD 2TE intracutaan aan de strekzijde van de onderarm in te spuiten. Ter hoogte van de inspuiting dient op het moment van inspuiten een 'kwaddel' van 10 mm diameter te ontstaan. [17]

De mantoux wordt na minimaal 72 uur (3 dagen) en maximaal na 120 uur (5 dagen) na zetting afgelezen.

Bij immuungecompromitteerde patiënten wordt geadviseerd een grens van 5 mm aan te houden.

Normaliter is sprake van een positieve mantoux bij een reactie (zwellings) van 10 mm of meer.

Bij patiënten geboren voor 1945 dient bij een eerste negatief afgelezen mantoux een tweede mantoux gezet te worden na 1-2 weken. [9] Bij ouderen boven de 65 jaar die als kind of jongvolwassene geïnfecteerd werden en daarna niet aan re-infectie werden blootgesteld, zwakt de tuberculine reactie namelijk geleidelijk af met de leeftijd. Bij 65-plussers zal een tweede test met dezelfde dosis tuberculine, uitgevoerd één of twee weken na een eerste, meestal een grotere reactie teweegbrengen (boostereffect ten gevolge van de *two-step test*) De grens van positiviteit wordt bij ouderen op 10 mm gelegd en een reactie van 5-9 mm wordt als twijfelachtig geïnterpreteerd. Er wordt alleen rekening gehouden met het resultaat van de tweede test. [10]

Over het gebruik van de *interferon gamma release assay* (Quantiferon-bloedtest) voor het vaststellen van latente tuberculose (ltbc) is in de Nederlandse richtlijnen nog geen uitspraak gedaan.

Er zijn aanwijzingen dat de Quantiferontest zijn nut kan hebben bij de screening op ltbc. [45]

4. Voorlichting

ALGEMEEN

De industrie heeft diverse folders, boekjes en dvd's ontwikkeld over de werking van hun product of over biologicals in het algemeen.

Veel praktijken geven er de voorkeur aan ook zelf foldermateriaal over medicatie te ontwikkelen met eigen logo en zonder invloed van de industrie. Hierin worden vaak ook voor patiënten belangrijke gegevens vermeld zoals het nummer van de telefonische hulplijn en wanneer met wie contact op te nemen.

In bijlage 1 en 2 zijn enkele voorbeelden opgenomen.

Alvorens te beginnen met een biological moet de patiënt ook mondeling worden voorgelicht met betrekking tot de volgende onderwerpen:

WERKING VAN DE MEDICATIE

Voor voorlichting met betrekking tot de werking van de middelen kan bovenstaande informatie worden gebruikt. In bijlage 1 is tekst voor een algemene informatiefolder over biologicals opgenomen.

TIJDSTIPPEN DOSERINGEN, LABORATORIUMONDERZOEK EN CONTROLES

Het is belangrijk dat de patiënt weet wanneer hij zijn medicatie moet krijgen en waarom het belangrijk is dat medicatie op het juiste moment wordt toegediend. Hetzelfde geldt voor bloedonderzoek en controles.

In de meeste instellingen is driemaandelijke bloedcontrole gebruikelijk. Er vindt onderzoek plaats op bloedbeeld, lever en nierfuncties.

BIJWERKINGEN VAN DE MEDICATIE

Een allergische reactie is een immuunrespons op een lichaamsvreemde stof. Alle biologicals zijn lichaamsvreemde stoffen en kunnen dus allergische reacties geven. De bijwerkingen op lange termijn zijn nog onbekend. Deze allergische reacties kunnen zich afhankelijk van de toedieningsroute verschillend manifesteren; bij injecties: injectieplaats- en huidreacties, bij infuus: infuusreacties. Bij gebruik van alle biologicals is er een verhoogde kans op bepaalde infecties; deze kunnen sluipend verlopen en zich mogelijk sneller en ernstiger ontwikkelen (extra alert zijn!). Bij malaise, koorts 38 °C, griep, aanhoudende hoest, keelpijn, blaasontsteking, huidinfectie, enzovoort moet eerst worden overlegd met de arts en moet niet worden toegediend. Andere veel voorkomende bijwerkingen naast infecties zijn: hoofdpijn, misselijkheid, huiduitslag en hoesten. Bijwerkingen zijn, afhankelijk van de biological, tot zes maanden na laatste toediening mogelijk! Bijwerkingen dienen altijd bij het LAREB en/of de fabrikant te worden gemeld om de veiligheid van de middelen te monitoren.

BIOLOGICALS EN MALIGNITEITEN

Tijdens TNF- α -blokkerende therapie zijn er met name meer maligne lymfomen gemeld dan onder de gezonde populatie. Lymfomen komen echter ook vaker voor bij RA-patiënten. Er zijn aanwijzingen dat TNF-therapie de kans op non-melanoma maligne huidtumoren vergroot. De huidige studies en meta-analyses spreken elkaar hierin tegen. Meer onderzoek is noodzakelijk.

BIOLOGICALS EN NEUROLOGISCHE AANDOENINGEN

Een zeer zeldzame, maar ernstige bijwerking is het optreden van een herseninfectie of demyeliniserende aandoeningen (multiple sclerose). De volgende symptomen kunnen hierop wijzen: geheugenver-

lies, moeite met nadenken, moeite met lopen en vermindering of verlies van gezichtsvermogen.

REIZEN EN VACCINATIES

De immuunrespons op infecties en vaccinaties kan minder effectief zijn onder biological gebruik of gebruik van andere immunosuppressieve middelen, terwijl er een theoretisch verhoogde kans bestaat op complicaties na toediening van sommige verzwakte en levende vaccins.

Bijkomende vaccinatie kan zinvol zijn vanwege de verhoogde vatbaarheid voor bepaalde infectieziekten. Dit heeft verschillende consequenties voor vaccinatie- en reisadvies. Bezoek aan tropische landen of gebieden waar veel besmettelijke ziekten waaronder tbc voorkomen, wordt ont-raden. De patiënt dient duidelijke informatie te ontvangen over de problemen die tbc en andere infecties bij deze medicatie kunnen veroorzaken. Samen met de patiënt dient een afweging te worden gemaakt van voors en tegens van een reis, zodat de patiënt goed geïnformeerd kan besluiten of de reis het risico waard is. Bij de GGD zijn gegevens beschikbaar over veiligheid van gebieden met betrekking tot tbc.

Over het opnieuw controleren op tbc na bezoek aan een endemisch gebied is geen eenduidige richtlijn gevonden. Het is aan de specialist om dit te overwegen.

Het profylactisch innemen van bijvoorbeeld isoniazide gedurende de reis valt sterk af te raden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over effectiviteit van deze aanpak en er zou selectie van isoniazideresistente bacillen kunnen plaatsvinden.

Het onderscheid tussen dode en levend-verzwakte vaccins is belangrijk omdat sommige patiënten met immunodeficiënties levensbedreigende infecties kunnen doormaken met de in levend-verzwakte vaccins gebruikte verzwakte stammen van micro-organismen. [29]

Patiënten die biologicals gebruiken dienen niet te worden gevaccineerd met levende vaccins. Dus niet vaccineren tegen:

- pokken;
- gele koorts;
- oraal polio; voor het orale poliovaccin geldt bovendien dat het vanwege direct kunnen overdragen van dit vaccin ook niet aan de directe leefgenoten van de patiënt gegeven mag worden;
- BCG;
- bof, mazelen, rubella (BMR);
- buiktyfus: hierover eerst overleggen met een gespecialiseerd centrum.

In veel instellingen wordt geadviseerd zo veel mogelijk tussen de behandelingen in te vaccineren.

POSITIEF VACCINATIEADVIES

Geïnactiveerde vaccins kunnen wel veilig toegediend worden. Echter, de immuunrespons op zowel de primaire serie als de boosterinjecties kan, zoals gezegd verminderd zijn. Aangeraden wordt daarom om na te gaan of de antilichaamtiter (zoals bij hepatitis A, hepatitis B of rabiës) een waarde heeft bereikt die de patiënt afdoende beschermt.

Er kan dus wel gevaccineerd worden tegen:

- griep;
- hepatitis A en B;
- rabiës;
- buiktyfus (geïndiceerd bij reizen naar het buitenland: hierover eerst overleg met gespecialiseerd centrum);
- pneumokokken.

Indien een patiënt een land wil bezoeken waarvoor een vaccinatie noodzakelijk is die niet is toegestaan, dient overleg plaats te vinden met de behandelend arts en verwezen te worden naar een spreekuur voor reizigersadviesing (GGD of travelkliniek), waar men bekend is met patiënten met verschillende soorten afweerstoornissen. Er zijn geen landelijke richtlijnen of studies beschikbaar die iets vermelden over de duur van de onderbreking van de biologicalbehandeling voor en na de vaccinatie.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat zij, als zij behandeld worden met immunosuppressiva een verhoogde kans hebben op invasieve infecties met onder andere *Salmonella* en pneumokokken en op (bacteriële) complicaties na een influenza-infectie. Denk ook aan risico's van het eten van rauwe groente, ijs en ijsblokjes. Buiktyfus-, pneumokokken- en influenzavaccinatie worden daarom aanbevolen.

Bij (sterk ontraden) tropenbezoek kunnen biologicals worden gestaakt. Eventueel kan gekozen worden voor tijdelijke overbrugging met prednison of bijvoorbeeld een methylprednisolon injectie. Daarnaast is nauwgezette malariaprofylaxe van belang en wordt geadviseerd antibiotica (chinolonen, bijvoorbeeld ciprofloxacine) mee te geven voor zelfbehandeling van diarree, ter preventie van ernstige invasieve salmonella-infecties.

GRIEPPVACCINATIE

Griepvaccinatie wordt aangeraden voor personen

met een verminderde weerstand tegen infecties. Dit betreft bijvoorbeeld patiënten met een auto-immuunziekte, en patiënten die immuunsuppressieve medicatie gebruiken. [33] Voor de wel geadviseerde dubbele vaccinatie is geen overtuigende literatuur gevonden. Het blijkt dat het merendeel van de patiënten na een vaccinatie een voldoende hoge titer heeft opgebouwd. [34]

In bijlage 12 is een overzicht van de meest gangbare vaccinaties en hun eigenschappen opgenomen.

Bij i.v.-medicatie is het raadzaam de reis te plannen tussen twee infusies. Bij reizen langer dan de periode die tussen twee infusen zit, kan in uitzonderlijke gevallen de arts met de leverancier overleggen over mogelijkheden van toediening in een ziekenhuis ter plaatse. Patiënt dient wel vooraf te informeren of de zorgverzekeraar de kosten wil vergoeden.

MEENEMEN VAN MEDICAMENTEN OP REIS

Het is verstandig een medicijnpaspoort mee te nemen. Dit kan de patiënt verkrijgen bij zijn apotheek. Omdat de subcutane middelen via een landelijke apotheek geleverd kunnen worden, wordt dit niet altijd vermeld op dit paspoort. Dit geldt ook voor de i.v.-middelen die in het ziekenhuis worden toegediend. In verband met het gebruik van naalden bij subcutane biologicals is bij reizen een medische verklaring wel noodzakelijk. Instellingen zouden een Engelstalige verklaring van de specialist kunnen meegeven waarin de diagnose, het middel, de dosering en de wijze van toediening zijn opgenomen. (zie bijlage 3) Injecties kunnen zonder problemen meegenomen worden naar Europese landen, de Verenigde Staten en Australië. Ten aanzien van landen in Azië, Afrika, Zuid-Amerika en dergelijke is het raadzaam de apotheek die het middel levert te raadplegen.

BEWAREN

De middelen dienen gekoeld bewaard te worden. Dit is van invloed op keuzes, zoals de manier van reizen en dergelijke. Alle biologicals dienen in de koelkast bewaard te worden tussen 4-8 °C. Etanerceptpoeder kan vanwege de chemische structuur niet lang in opgeloste vorm worden bewaard. Een aangemaakte injectie is zes uur houdbaar in koelkast, een niet-aangemaakte injectie is met een gekoeld koelement in het koeltasje

enige tijd buiten de koelkast houdbaar. De omgevingstemperatuur is van invloed op de duur van de houdbaarheid buiten de koelkast. Anakinra mag maximaal 12 uur buiten de koelkast bewaard worden bij een temperatuur van maximaal 25 °C. Bij reizen in het vliegtuig is vooraf overleg met de vliegtuigmaatschappij raadzaam over de mogelijkheid voor afgeven bij het cabinepersoneel voor koeling. Niet alle luchtvaartmaatschappijen hebben die mogelijkheid. De medicamenten moeten in de handbagage meegenomen worden.

De medicamenten mag men nooit invriezen, zij verliezen dan hun werkzaamheid! Dus nooit de medicatie in de bagageruimte van het vliegtuig laten vervoeren! Let ook op met ijsvorming in de koelkast (achterwand). Om bevroering te voorkomen dient men spuiten ook niet in de koelkastdeur ter hoogte van het vriesvak te bewaren. Medicamenten zijn houdbaar tot de laatste dag van de aangegeven maand op de spuit, pen of ampul.

De oplossing van de medicamenten dient helder te zijn. Als de oplossing deeltjes bevat, dient men deze niet te gebruiken. Medicamenten moeten worden beschermd tegen licht en daarom in de originele verpakking worden bewaard.

ZWANGERSCHAP, KINDERWENS EN BORSTVOEDING

Weliswaar heeft onderzoek bij dieren geen aanwijzingen gegeven voor een schadelijk effect, toch wordt adequate anticonceptie aanbevolen. In geval van kinderswangerschap wordt aangeraden om van te voren te stoppen met de therapie. De duur van onderbreking voor een beoogde zwangerschap verschilt per medicament. Voor adalimumab staat vijf maanden, voor golimumab en infliximab zes maanden. [23,25,43] Voor etanercept is geen opgave opgenomen in de 1B-tekst. Wanneer we rekening houden met de halfwaardetijd zou vijftien dagen het advies kunnen zijn. Van certolizumab pegol wordt het volgende vermeld: omdat het middel TNF- α remt, kan het bij toediening tijdens zwangerschap de normale immuunrespons van de pasgeborene aantasten. Certolizumab pegol dient daarom niet tijdens zwangerschap te worden gebruikt. Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen en dit tot minimaal vijf maanden na de laatste toediening blijven gebruiken. Bij mannelijke knaagdieren zijn effecten waargenomen op parameters van spermabewegelijkheid en was er een trend naar verlaagde aantallen spermatozoa zonder duidelijk

effect op de vruchtbaarheid. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend [41]. Anakinra is na dertig uur verwijderd uit de circulatie. Echter, de biologische activiteit zal doorgaans langer aanhouden en kan per individu verschillen. De behandeling met abatacept dient veertien weken en rituximab twaalf maanden voorafgaand aan de conceptie gestaakt te worden.

Tocilizumab: Een onderzoek bij dieren heeft bij hoge doses een toename laten zien van het risico op spontane abortus en embryonale-foetale dood. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen gedurende de behandeling en tot drie maanden daarna anticonceptie te gebruiken. Het middel dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. [42]

Inmiddels zijn er al diverse zwangerschappen opgetreden tijdens het gebruik van biologicals (met name adalimumab, etanercept en infliximab). Hierbij lijkt er geen verschil te zijn qua complicaties, met patiënten die geen medicatie gebruiken. Deze gegevens zijn te beperkt om daaruit conclusies te trekken. Bij zwangerschapswens is overleg met behandelend arts noodzakelijk. Dit geldt ook voor mannen.

Van MTX is bekend dat het niet gebruikt mag worden bij zwangerschap. Omdat dit middel vaak gecombineerd wordt met biologicals is aandacht hiervoor noodzakelijk.

Biologicals komen in de moedermelk. Indien men borstvoeding geeft, wordt afgeraden om biologicals te gebruiken.

OPERATIES

Er is nog onvoldoende ervaring met het continueren van biologicals tijdens geplande operaties, vlak vóór en na operaties. Geadviseerd wordt de behandeling te onderbreken gedurende viermaal de halfwaardetijd van het gebruikte product voorafgaand aan de operatie (richtlijn NVR). Echter, de meeste instellingen hanteren een termijn van twee weken vóór de operatie en afhankelijk van de wondgenezing, herstart van de biological na de operatie. Ook is het vaak afhankelijk van de grootte van de operatie. In een aantal instellingen wordt geadviseerd bij kleine ingrepen onder lokale anesthesie de therapie niet aan te passen, maar bij grotere ingrepen advies in te winnen bij de behandelend reumatoloog.

Het is van belang patiënten te wijzen op onbekendheid met deze producten bij andere behandelaren (chirurgen, anesthesisten) en de eigen verantwoordelijkheid die zij hebben bij het wijzen op het belang van overleg met reumatoloog.

TANDHEELKUNDIGE BEHANDELINGEN

Bij die ingrepen waarbij een onderliggende infectie aan de orde is of waarbij bloedige ingrepen plaatsvinden (zoals extracties) kan in overleg met de reumatoloog geadviseerd worden de behandeling met een biological te onderbreken. Het vervangen van, of plaatsen van vullingen is geen indicatie om te onderbreken. Ook wordt in sommige gevallen, maar zeker bij endoprothesen, aanvullende antibioticaprofylaxe geadviseerd drie dagen rond een tandheelkundige ingreep.

COMBINATIE MET ANDERE MEDICATIE

Biologicals dienen niet onderling te worden gecombineerd. Zowel een studie naar de combinatie etanercept en anakinra als een studie naar de combinatie abatacept met etanercept gaf een verhoogde kans op infectie. [4,35] Andere combinaties zijn niet onderzocht.

Biologicals geven bij RA en AP veelal een beter resultaat in combinatie met MTX.

Het op dezelfde dag toedienen van MTX-injecties wordt in de meeste instellingen gezien als geen enkel probleem (mits de injectie niet in hetzelfde ledemaat wordt toegediend).

WIJZIGINGEN IN AANBEVOLEN DOSERING

Wijzigen van de aanbevolen dosering is niet gebruikelijk. De specialist kan besluiten de dosering te verhogen bij te hoge ziekteactiviteit of te verlagen bij langdurige remissie.

Bij infliximab, etanercept en adalimumab is hier beperkt ervaring mee. Van certolizumab pegol is uit de rapid-1- en -2-studies gebleken dat een dubbele dosis niet effectiever was.

De dosering van tocilizumab kan bij matige tot ernstige leverenzymverhoging, neuropatie of trombopenie gehalveerd worden.

5. Organisatie en taken bij toediening van biologicals

ALGEMEEN

Patiënten doorlopen een heel traject bij de behandeling met biologicals (zie stroomschema in bijlage 4). Voor een goede administratie en organisatie is het belangrijk dat taken van diverse teamleden en betrokkenen duidelijk beschreven worden.

Betrokken disciplines bij de zorg rondom biologicals kunnen zijn:

- reumatoloog;
- doktersassistent;
- secretaresse;
- verpleegkundigreumaconsulent of reumaverpleegkundige;
- apotheek;
- verpleegkundig dagbehandelcentrum;
- infusiekliniek;
- nurse practitioner;
- physician assistant.

Wat betreft de toediening van de biologicals kan een protocol of klinisch pad worden gemaakt waarin verantwoordelijkheden en taken worden beschreven. Er dient te worden gekozen of de patiënt in thuissituatie, poliklinische of in dagbehandelingssetting wordt geïnstrueerd bij de toediening van de medicatie. Een voorbeeld is opgenomen in bijlage 5 en 6.

INTRAVENEUZE TOEDIENING VAN ABATACEPT, INFLIXIMAB, RITUXIMAB, EN TOCILIZUMAB

TOEDIENING

De intraveneuze toediening vindt veelal plaats in een poliklinische of klinische setting of in een ZBC. Personeel op deze afdelingen dient geschoold te zijn in de toediening, gebruik van materialen, noodzakelijke observaties, hoe te handelen bij reacties en administratie rondom de toediening bij de patiëntengroep. Adequate middelen om in grijpen wanneer er zich ernstige (infusie) reacties voordoen dienen ter plekke aanwezig te zijn.

Voor aanvang van de therapie dient bij de patiënt gecontroleerd te worden of er voldoende informatie is verstrekt over de medicatie. Er is een instructieboekje en/of dvd waarop duidelijk uitgelegd wordt hoe de toediening van de middelen in zijn werk gaat. Verder kan gebruikgemaakt worden van de checklist in bijlage 7.

Daar intraveneuze biologicals over het algemeen binnen de ziekenhuismuren worden toegediend en de kosten door middel van de regeling dure geneesmiddelen (in de regel 80% door zorgverzekeraar, 20% ziekenhuisbudget) worden vergoed, is een artsenverklaring niet noodzakelijk. Wel kan het zijn dat er binnen de ziekenhuisorganisatie regelingen zijn waaraan voldaan moet worden alvorens deze medicamenten mogen worden voorgeschreven. Wordt er buiten het ziekenhuis in een ZBC toegediend, dan is wel toestemming van de zorgverzekeraar nodig omdat vergoeding dan onder het GVS valt. Dit laatste is alleen voor infliximab van toepassing echter niet alle zorgverzekeraars geven echter toestemming.

Voor elke toediening dient bij de patiënt navraag te worden gedaan, bijvoorbeeld met behulp van een vragenlijst (bijlage 8), of er sprake is van infecties, contacten met geïnfecteerde personen, kortademigheid, zwangerschap en infusiereacties op voorgaande behandeling.

Biologicals worden toegediend met gebruikmaking van een infuuspomp. Het systeem dient bij abatacept en infliximab een inline steriel, niet-pyrogeen filter te bevatten met lage eiwitbinding (poriënmaat 0,2-1,2 µm).

VERVOLGEN VAN BEHANDELING

Abatacept

Abatacept wordt in 30 minuten toegediend. De dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht tussen de 500 en 1000 mg (< 60 kg: 500 mg, tussen 60 en 100 kg: 750 mg en > 100 kg: 1000 mg). De totale oplossing wordt toegediend in 100 ml

fysiologisch zout via een infuus met een steriele, niet-pyrogene, laag-eiwitbindende filter.

Infliximab

Infliximab wordt opgelost (onafhankelijk van de dosering) in een volume van 250 ml NaCl 0,9% en toegediend gedurende twee uur (er zijn centra waar na een aantal infusies de toedieningsnelheid wordt verhoogd naar één uur).

Elke 30 minuten dient de patiënt gecontroleerd te worden (temperatuur, pols en bloeddruk).

Bij afwijkingen moet de verpleegkundige altijd contact opnemen met de reumatoloog.

In het geval dat de onderhoudsbehandeling wordt onderbroken en het noodzakelijk is om de behandeling opnieuw te starten, is herinductietherapie niet aanbevolen. In deze situatie moet infliximab opnieuw geïnitieerd worden als een enkelvoudige dosering gevolgd door de onderhoudsdosering.[25]

Rituximab

Wordt voorafgegaan door toediening van:

- 1000 mg paracetamol per os;
- 100 mg methylprednisolon i.v.;
- een antihistaminicum bijvoorbeeld 2 mg clemastine i.v..

Rituximab wordt opgelost in 250 ml fysiologisch zout. De toediening van rituximab wordt langzaam in tempo opgevoerd. Bij de eerste gift wordt gestart met 50 ml/uur waarna elke 30 minuten de infusiesnelheid wordt verhoogd met 50 ml/uur tot een maximum van 400 ml/uur. Bij de tweede gift wordt gestart met 100 ml/uur en kan er elk halfuur verhoogd worden met 100 ml/uur tot een maximum van 400 ml/uur. Er wordt totaal 1000 mg rituximab toegediend per infuus. De controles worden in het eerste uur elke 15 minuten gedaan, daarna elke 30 minuten.

Dit is ook terug te vinden in de werkinstructie Rituximabinfusie bij reumatoïde artritis.

Tocilizumab

Tocilizumabconcentraat wordt verdund tot een eindvolume van 100 ml in fysiologisch zout.

De infusie dient gedurende 1 uur te worden toegediend. Controleer vitale functie vóór en na de infusie.

Infusiereacties bij biologicaltoediening

Bij infusie kunnen acute of vertraagde infusiereacties optreden. Acute infusiereacties kunnen optreden tijdens of gedurende twee uur na de infusie. Acute reacties kunnen verband houden met de infusiesnelheid.

Bij infusiereacties dient altijd contact te worden opgenomen met de reumatoloog.

Kenmerken van een milde acute reactie: flush (roodheid in gezicht, opkomende warmte, hartkloppingen en dergelijke), hoofdpijn, misselijkheid, jeuk, roodvlekkerige huiduitslag. Bij milde acute reacties wordt geadviseerd de infusiesnelheid te verminderen. Eventueel kan bijvoorbeeld clemastine 2 mg i.v. en prednisolon 25 mg i.v. gegeven worden.

Bij zeldzaam voorkomende ernstige acute reacties, zoals anafylactische reacties, dient de infusie te worden onderbroken en overleg te worden gepleegd met de behandelend reumatoloog. De toediening van de biological dient te worden stopgezet. Het infuus moet worden overgezet (andere lijn) op NaCl 0,9%-waakinfuus en de arts moet worden gewaarschuwd.

Een anafylactische reactie uit zich in verschijnselen van hevige benauwdheid, plotselinge roodheid vooral in het gelaat, bloeddrukdaling of -stijging, pijn op de borst en/of heftig rillen. Indien nodig dient direct een anafylactische behandeling te worden gestart.

Milde en voorbijgaande effecten vereisen geen medische behandeling of stopzetten van het infuus. Sommige effecten kunnen matig tot ernstig zijn en een symptomatische behandeling vereisen. In dat geval moet het stopzetten van de infusie in overweging worden genomen. Na de beëindiging van de infusie dient de patiënt bij infliximab elke 30 minuten te worden

gecontroleerd tot twee uur na de eerste infusie. Indien na de eerste drie giften geen reacties zijn opgetreden kan dit worden teruggebracht naar één uur. Indien de infusies langere tijd zijn onderbroken dient opnieuw een termijn van twee uur voor de drie opvolgende giften te worden aangehouden. Bij rituximab dient te worden gecontroleerd tot vijftien minuten na de gift.

Controles bij abatacept zijn niet voorgeschreven in de bijsluitertekst. In de meeste instellingen wordt om de 30 minuten gecontroleerd, bij de eerste drie giften tot 90 minuten na de gift. De giften daarna kan dit worden afgebouwd tot één uur na de gift. Bij tocilizumab dient de patiënt voorafgaand en na afloop van het infuus gecontroleerd te worden. Voor een algemene richtlijn bij i.v. biologicalgebruik kan gekozen worden voor controle na toediening bij de eerste drie giften tot twee uur na toediening; daarna kan volstaan worden met één uur.

SUBCUTANE TOEDIENING VAN ADALIMUMAB, ANAKINRA, CERTOLIZUMAB PEGOL, ETANERCEPT EN GOLIMUMAB

TOEDIENING

De patiënt kan geïnstrueerd worden om zich zelf te spuiten. De producten hebben elk een instructieboekje en/of dvd waarop duidelijk uitgelegd wordt hoe het spuiten in zijn werk gaat.

Voor het instrueren in de praktijk kan ook gebruik worden gemaakt van de service van de fabrikant welke de spuitinstructie kan verzorgen bij de patiënt thuis (dit geldt niet voor anakinra). De verpleegkundige dient zich ervan te verzekeren dat de patiënt de injectie techniek beheerst alvorens de patiënt dit ook zelfstandig in de thuissituatie gaat doen (zie checklist bijlage 9).

Ook dient een patiënt bij elke toediening te checken of er geen redenen zijn om de behandeling te onderbreken (zie hiervoor bijlage 10).

Indien de patiënt niet zelf kan of wil spuiten, kan een mantelzorger worden geïnstrueerd of de thuiszorg erbij worden betrokken (indien patiënt hier toch al gebruik van maakt) of kan support via de fabrikant worden ingeschakeld (met uitzondering van anakinra).

Aandachtspunten bij het leren spuiten zijn:

- Spuiten in een huidplooi onder een hoek van 45° heeft als voordeel dat er minder kans is op het teruglopen van de vloeistof als de naald wordt verwijderd. Echter te dicht onder de huid spuiten kan pijnlijker zijn en meer injectieplaatsreacties geven.
- Spuiten met de pen (bij adalimumab, etanercept en golimumab) gebeurt rechtstandig, zie hiervoor de instructie van de fabrikant.
- In de meeste praktijken wordt de patiënt ook bij het spuiten met een spuit, geïnstrueerd rechtstandig te spuiten. Met beperkte handfunctie is dit vaak makkelijker. Na het spuiten even wachten om de vloeistof de gelegenheid te geven zich te verspreiden, alvorens de naald te verwijderen. Ook dit kan teruglopen van de vloeistof voorkomen.
- Het gebruik van alcoholdoekjes en wassen van de handen is bij deze producten zeker aan te raden in verband met de verminderde weerstand en risico's op infecties. De Werkgroep infectiepreventie beschrijft in haar richtlijn dat het voor immuungecompromiteerde patiënten aan te raden is bij subcutane injecties wel te ontsmetten. [37]

VERVOLGEN VAN DE BEHANDELING

Observeer de patiënt na de injectie op abnormale reacties. Bij reacties of infecties dient overleg plaats te vinden met de behandelend reumatoloog. Dit geldt ook voor de thuissituatie; patiënten dienen contact op te nemen bij abnormale reacties. Hiervoor kan gebruikgemaakt worden van de vragenlijst welke is opgenomen in bijlage 10.

In het bijzonder kunnen rash en lupus-like-syndroom optreden. Bij positieve bevindingen dient overleg met de reumatoloog plaats te vinden. De verpleegkundige moet zich ervan verzekeren dat de patiënt weet wanneer de volgende dosis wordt of dient te worden toegediend en wanneer laboratoriumonderzoek en controles plaatsvinden. De verpleegkundige moet zich ervan verzekeren dat de patiënt weet wanneer contact op te nemen met de reumatoloog of reumaverpleegkundige, zoals bij twijfel over gezondheid, infecties, andere behandelingen en dergelijke.

De huisarts en ook de apotheek van de patiënt dienen te worden geïnformeerd over de ingezette behandeling en de risico's en specifieke adviezen ten aanzien van infecties, interacties en bijwerkingen. (Zie bijlage 11)

TIPS BIJ TOEDIENING

Voor patiënten die aangeven dat het spuiten erg pijnlijk is, zijn er verschillende adviezen:

- Niet direct uit de koelkast de vloeistof spuiten maar deze 30 minuten vóór de injectie op kamertemperatuur laten komen (niet verhitten of in de zon leggen).
- De injectieplek vooraf en eventueel achteraf koelen met een ijscompres kan verlichting geven.
- Bij aanhoudende pijn, rode plek en zwelling van enkele dagen, overleggen met arts.
- Bij anakinra kunnen huidreacties op de injectieplek voorkomen evenals blaarvorming. De ervaring leert dat dit na vier weken afneemt. Koelen kan helpen en zonodig kan hydrocortisonzalf worden voorgeschreven.
- Let erop dat de huid droog is alvorens te prikken. Wanneer deze nog nat is van de alcohol kan deze prikken en is ontsmetting ook niet zinvol. Na de injectie de huid schoonmaken met alcohol is niet nodig, dit kan ook een prik-kend gevoel veroorzaken.
- In de buik minimaal 3 cm onder de navel spuiten, daar zouden de minste zenuwcellen zitten.
- Bij de MyClic-pen van etanercept is het belangrijk goed rechtstandig toe te dienen omdat anders de blokkering van het toedienings-mechanisme niet wordt opgeheven.

6. Onderzoek, dienstverlening en administratie

ALGEMEEN

De kwaliteit van de zorg rondom biologicals wordt gewaarborgd door een zorgvuldige administratie en het werken volgens standaarden. Hierbij is het registreren van gegevens, zowel op lokaal als landelijk niveau, onder andere over effectiviteit en het optreden van bijwerkingen van belang. Net zoals voor alle DMARDs geldt voor biologicals ook dat bijwerkingen, met het oog op lopend en toekomstig wetenschappelijk onderzoek naar de bijwerkingen op lange termijn, moeten worden bijgehouden in een complicatieregister.

Een zorgvuldige administratie is een voorwaarde voor het uit kunnen voeren van onderzoek. Veel verpleegkundigen bieden ondersteuning bij medisch wetenschappelijk onderzoek met betrekking tot biologicals. De behandeling met biologicals vraagt echter niet alleen om medisch onderzoek. Dit onderwerp leent zich namelijk ook bij uitstek voor verpleegkundig (wetenschappelijk) onderzoek.

ARTSENVERKLARINGEN

Voor de vergoeding vanuit het GVS van de subcutane biologicals is het noodzakelijk een

artsenverklaring met het eerste recept mee te sturen. Gebruik hiervoor altijd het meest recente invulformulier dat is te vinden op de website van Zorgverzekeraars Nederland (www.zn.nl) met zoekterm 'formulieren biologicals'. Apotheken hebben de plicht door middel van een apotheekinstructie te controleren of de aanvraag van de biological voldoet aan de criteria voor vergoeding.

Het kan zinvol zijn de patiënt een overzicht van zijn medicatiehistorie op te laten vragen en dit gelijk mee te sturen met het recept naar de landelijke apotheken.

Voor de volledige vergoeding van infliximab voor patiënten die vóór april 2004 zijn begonnen, kan gebruik worden gemaakt van een machtiging van de zorgverzekeraar.

Er kan rechtstreeks bij de zorgverzekeraar om verlenging van deze machtiging worden gevraagd. Alleen een volledig ingevulde, meest recente versie van de artsverklaring wordt beoordeeld. Het toevoegen van tekst is niet toegestaan, eventuele opmerkingen voor de apotheek kunnen als bijlage worden toegevoegd en gegevens over de ziekteactiviteit moeten vastgelegd worden in het medisch dossier. Als de bovenstaande procedure niet juist wordt uitgevoerd, kan niet tot vergoeding worden overgegaan en kan dit de levering van de medicamenten vertragen. [38]

Gegevens van de leveranciers

ADALIMUMAB (HUMIRA)

Adalimumab (Humira)

Abbott tel. 088-8222688 fax. 088-8222499

Websites:

www.reumatoideartritis.nl

www.artritispsoriatica.nl

www.crohn.nl

www.ziektevanbechterew.nl

www.humira.nl

www.humiracaresupport.nl

Apotheekzorg tel. 0800-73237836,

fax. 046-6311169

ABATACEPT (ORENCIA)

Bristol-Myers Squibb tel. 0348-774341

Voor medische vragen of het aanvragen van literatuur met betrekking tot Oencia:

medischeafdeling@bms.com

Websites:

www.b-ms.nl

www.orencia.nl

ANAKINRA (KINERET)

Biovitrum AB tel. 00800 386 587 21/

0805 0201 344 /

Website:

www.biovitrum.com

CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA)

UCB tel. 076-5731150

www.cimzia.nl

www.ucbpharma.nl

Cimzia Service: 0800-2352469

Voor medische vragen en literatuuraanvragen

m.b.t. Cimzia: MedischeInformatie-NL@ucb.com

ETANERCEPT (ENBREL)

Pfizer: 010-4064 200

www.pfizer.nl

www.wyeth.nl

www.enbrel.nl

Enbrel Zorg-Support tel. 030-2473153,

fax. 030-2473150

INFLIXIMAB (REMICADE), GOLIMUMAB (SIMPONI)

MSD tel. 023-5153153

Websites:

www.remicade.nl

www.simponi.nl

www.hebikreumatoideartritis.nl

www.hebikbechterew.nl

www.hebikartritispsoriatica.nl

Voor medische vragen en literatuuraanvragen met betrekking tot Remicade en Simponi: Medical

Information afdeling MSD via

medicalinfo.nl@merck.com of via

tel. 0800-999000

Voor vragen over het Simponi for Me service

programma: 0800-0202099

RITUXIMAB (MABTHERA), TOCILIZUMAB (ROACTEMRA)

Roche:

Voor medische vragen en literatuuraanvragen met betrekking tot MabThera en RoActemra:

Medical Information afdeling Roche Nederland

B.V. via woerden.medinfo@roche.com

Website:

www.roche.nl

www.rocheinreuma.nl

Overige adressen

Artsenverklaringen en apotheekinstructie
www.zn.nl/zn-formulieren/

www.das-score.nl

Informatie over prevalentie en incidentie van tuberculose:
www.who.int/tb/country/global_tb_database/en/index.html

Website V&VN reumatologie
www.reumatologie.org

www.nvr.nl

Gebruikte afkortingen

AP	arthritis psoriatica
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASF	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
CD	ziekte van Crohn
DAS	<i>disease activity score</i>
DMARD	<i>disease modifying anti rheumatic drug</i>
GVS	Geneesmiddelenvergoedingensysteem
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
i.v.	intraveneus
INH	izoniazide
JIA	juvenile idiopatische artritis
LAREB	Nederlands Bijwerkingen Centrum
MTX	methotrexaat
PsO	psoriasis
NVR	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
NSAID	<i>non steroid anti inflammatory drug</i>
NVVVR	Nederlandse Vereniging van Verpleegkundigen en Verzorgenden in de Reumatologie (inmiddels V&VN afdeling Reumatologie)
RA	Reumatoïde Artritis
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SA	Spondylitis Ankylopoetica, ziekte van Bechterew
SC	Subcutaan
ltbc	Latente tuberculose
tbc	tuberculose
TNF	tumornecrosefactor
UC	colitus ulcerosa
VAS	visueel analoge schaal
V&VN	Verpleging en Verzorging Nederland
ZBC	Zelfstandig Behandel Centrum

Literatuurlijst

1. Algemene Vergadering van Verpleegkundigen en Verzorgenden, Beroepsdeelfprofiel reumaverpleegkundige, 2004.
2. Sandborn WJ, Hanauer SB, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.
3. Allaart CF, Vries-Bouwstra JK de, Goekoop-Ruiterman YPM, Kooy SM van. BeSt, behandelstrategieën in Reumatoïde Artritis, 2005.
4. Genovese MC, Cohen SB et al. A randomised double-blind controlled study evaluating the safety and efficacy of etanercept vs etanercept plus anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:66.
5. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Standpunt cq behandeladvies voor het toepassen van TNF-blokkade in de behandeling van spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew), juli 2004.
6. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Medicijnen: het toepassen van TNF-Blokkade in de behandeling van Reumatoïde Artritis, NVR, november 2003.
7. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Standpunt Anakinra (voorlopige behandelrichtlijn), NVR, maart 2002.
8. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Standpunt cq behandeladvies voor het toepassen van TNF-blokkade in de behandeling van Arthritis psoriatica, NVR, oktober 2004.
9. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie, 2003.
10. Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculose bestrijding, Richtlijn gerichte opsporing en behandeling van latente tuberculose infectie, feb. 2003.
11. Hochberg MC, Lebowitz MG, et al., The Benefit/Risk Profile of TNF-Blocking Agents: Findings of a Consensus Panel, *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005; 819-836.
12. Royal College of Nursing, Assessing, managing and monitoring biologic therapies for inflammatory arthritis, guidance for rheumatology practitioners, April 2003, RCN London.
13. Benner R, et al. *Medische immunologie*, hoofdstuk 15, Auto-immuniteit en autoimmuunziekten, Utrecht, 1996.
14. Tjhuis GJ, et al. Behandeling van Reumatoïde Artritis door blokkade van tumornecrosisfactor met infliximab of etanercept, *Ned Tijdschrift voor Geneeskunde* 2002;137:1774-79.
15. Bijlsma JWJ, et al., *Reumatologie en klinische immunologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2004.
16. Commissie Farmaceutische Hulp. Farmacotherapeutisch rapport etanercept (Enbrel®) bij arthritis psoriatica, 2003.
17. Hill J. *Rheumatology Nursing, a creative approach*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.
18. Everdingen JJE van, et al. *Evidence-based richtlijnontwikkeling. Een leidraad voor de praktijk*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2004.
19. Algemene Vergadering Verpleegkundigen en Verzorgenden, *Criteria voor Richtlijnen*, 2004.
20. Landelijk Expertisecentrum Verpleging en Verzorging. *Syllabus Cursus Evidence Based Practice*, Utrecht, 2005.
21. Cullum N. *Evidence based nursing: uitdagingen en mogelijkheden*. Anna Reynvaan Lezing 2000.
22. Biovitrum AB, Kineret (Anakinra) SmPC, 2010
23. Abbott, Adalimumab, SmPC, 2010
24. Wyeth, Etanercept, SmPC, 2010.
25. Schering-Plough bv, Infliximab, SmPC maart 2010.
26. SVM, Tuberculine PPD RT 23 2TE, bijsluiter, 1998.
27. Arend SM, Breedveld FC, Dissel JT van. TNF- α blockade and tuberculosis: better look before you leap, *Neth J Med* 2003;61:111-19.
28. Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziekten bestrijding, *Protocol Tuberculose*, 1999.
29. *Farmacotherapeutisch Kompas*, CVZ, 2008.
30. Bristol-Meyers Squibb, Abatacept, SmPC 2010.
31. Roche, Rituximab, SmPC mrt 2010.
32. Scheurwegh AMJ, Huisinga T. Remminig van co-stimulatie, een nieuwe behandeling voor RA: abatacept. *Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie* 2007;2.
33. Jacobs JW, Creemers MC, Agtmael MA van,

- Laar MA van de, Poll T van der, Tak PP, et al. TNF-blokkerende geneesmiddelen en infecties; adviezen voor de dagelijkse praktijk. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2007;151:588-93.
34. Glück T, Müller-Ladner U, Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases, 1. *Clin Infect Dis* 2008;46:1459-65.
 35. Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, Becker JC. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. 1: *Ann Rheum Dis* 2007;66:228-34.
 36. Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK de, Allaart CF, Zeven D van, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(2 Suppl):S126-35.
 37. Werkgroep infectiepreventie. Infectiepreventie bij het verrichten van puncties, concept 2007, www.wip.nl.
 38. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis, 2009.
 39. Kiviet W, Adang EM, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-TNF- α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data, *ARD Online First* 2008 January.
 40. Bemt BJF van den, Broeder AA den, et al. InforMatrix behandeling reumatoïde artritis met biologicals (update 2010), *Bijlage Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie* 2010;2.
 41. UCB, Certolizumab 1B-tekst. mei 2010
 42. Roche, Tocilizumab 1B-tekst. mei 2010.
 43. Centocor, golimumab SmPC tekst, maart 2010
 44. www.biologicals.sanquin.nl
 45. Voorneveld JE, Weel AEAM. Tuberculinehuidtest en interferon gamma release assay voor screening latente tuberculose vergeleken in dagelijkse reumatologie praktijk, *Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie* 2010;3:11-13.
 46. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter J et al. The 6-months safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1708-1714.
 47. Bartelds GM. e.a., Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 2007;66:921-926
 48. Wolbink, GJ, et al. Development of antiinfluximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis & Rheumatism*, 2006, 54, 711-715,
 49. NVR, Indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met selectieve T-cel modulator abatacept, april 2008
 50. NVR, Indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met rituximab, april 2008
 51. NVR, Indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met tocilizumab (anti IL-6 therapie), maart 2009

Bijlage 1

Algemene patiënteninformatiefolder biologicals

Deze folder biedt algemene informatie over de behandeling van reumatische aandoeningen met biologicals. Uw reumatoloog en reumaverpleegkundige zullen u nader voorlichten over de aan u voorgeschreven biological.

Wat zijn biologicals?

Biologicals zijn medicijnen die tot de groep van de zogenaamde 'reumaremmers' behoren.

Deze middelen, die menselijke eiwitten nabootsen, worden met behulp van moderne biotechnologie ontwikkeld. Er zijn verschillende biologicals: adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®), certolizumab pegol (Cimzia®), golimumab (Simponi®) en infliximab (Remicade®) zijn TNF-blokkers. Abatacept (Orencia®) en rituximab (MabThera®) schakelen bepaalde witte bloedcellen uit.

Tocilizumab (RoActemra®) en anakinra (Kineret®) zijn anti-interleukinemiddelen. (interleukines zijn eiwitten die gemaakt worden door bepaalde witte bloedcellen.)

Biologicals worden toegediend als injectie of via een infuus. Afhankelijk van welke biological aan u voorgeschreven is, kunt u, na instructie, de (onderhuidse) injectie zelf toedienen of vindt de behandeling in het ziekenhuis plaats door middel van een infuus.

Wat is de werking van biologicals?

Reumatoïde artritis, arthritis psoriatica en andere reumatische aandoeningen worden onder andere gekenmerkt door gewrichtsontstekingen. In het ziekteproces spelen eiwitten (zoals TNF en interleukines) een belangrijke rol bij het op gang houden van de ontstekingen. Biologicals kunnen dit proces beïnvloeden, waardoor de ontstekingsreactie vermindert. Hierdoor kunnen klachten van pijn, stijfheid en zwelling van de gewrichten afnemen en zullen de gewrichten minder schade oplopen. Hoe snel het effect van de behandeling merkbaar is, is afhankelijk van welke biological u gebruikt. Sommige biologicals kunnen al na enkele dagen of weken beginnen te werken, terwijl andere een langere inwerktijd nodig hebben.

Helaas slaat de behandeling niet bij iedereen aan. Als de behandeling onvoldoende effectief is, kan

uw reumatoloog de behandeling aanpassen door een andere biological voor te schrijven.

Aan wie worden biologicals voorgeschreven

Biologicals worden onder strikte voorwaarden voorgeschreven aan patiënten met een reumatische aandoening bij wie andere medicatie onvoldoende effect had. Biologicals worden voorgeschreven aan volwassenen; sommige biologicals worden ook toegepast in de behandeling van kinderen met jeugdreuma. De behandeling met biologicals is soms gekoppeld aan wetenschappelijk onderzoek. Mocht uw arts in dit kader uw gegevens (anoniem) vast willen leggen, dan zal voorafgaand aan de behandeling hiervoor uw toestemming worden gevraagd.

Wat dient er voorafgaand aan de behandeling te gebeuren?

Uw reumatoloog zal bepalen of u in aanmerking komt voor de behandeling met een biological. Dit is namelijk afhankelijk van de ziekteactiviteit (oftewel de mate van de ontstekingen) maar ook van andere factoren zoals uw ziektegeschiedenis en uw algemene gezondheidssituatie. Vanwege de invloed op de natuurlijke afweer, zal u voorafgaand aan de behandeling gescreend worden op (doorgemaakte) infecties. Om tuberculose uit te sluiten wordt er een röntgenfoto van de longen gemaakt en een huidtest (mantoux) gedaan. De vergoeding van de behandeling door uw zorgverzekeraar wordt aangevraagd door middel van een artsenverklaring. Nadat uw reumatoloog heeft beoordeeld of de behandeling met biologicals veilig is voor u en de zorgverzekeraar toestemming heeft gegeven voor de vergoeding, kunt u starten met de behandeling.

Het gebruik van biologicals samen met andere geneesmiddelen

Over het algemeen kunt u biologicals in combinatie met bijna alle geneesmiddelen gebruiken.

De langetermijnveiligheid hiervan is echter nog niet bekend. Biologicals worden nooit met elkaar gecombineerd. Vertel uw huisarts, tandarts en medisch specialist altijd dat u een biological gebruikt.

Bijwerkingen

De volgende opsomming is niet volledig, maar geeft een overzicht van de meest voorkomende bijwerkingen.

- Huidreacties op de injectieplaats; roodheid, zwelling, pijn en jeuk (dit betreft de middelen die via onderhuidse injectie worden toegediend).
- Reacties tijdens of na het infuus zoals rillingen, koorts, huiduitslag, jeuk, hoofdpijn, kortademigheid, duizeligheid en pijn op de borst (dit betreft de middelen die in het ziekenhuis via een infuus worden toegediend).
- Infecties, meestal milde virale bovensteluchtweginfecties.
- Bij patiënten met een verminderde pompfunctie van het hart kunnen biologicals de hartklachten verergeren.

Verantwoord gebruik van biologicals, wat is uw bijdrage hieraan?

Door de behandeling met een biological is uw afweer verminderd en neemt de kans op infecties toe. Biologicals mogen niet gebruikt worden als er sprake is van een infectie. Neem daarom altijd uw temperatuur op als u zich ziek voelt. Neem bij koorts of andere tekenen van infectie altijd contact op met uw reumatoloog en wacht met het toedienen van de injectie (indien van toepassing).

De behandeling met een biological dient gecontroleerd te gebeuren. Houdt u daarom aan de afspraken voor bloedafnames en polikliniekbezoeken. Neem bij lichamelijke veranderingen waarvan u zich afvraagt of ze door de behandeling met de biological worden veroorzaakt, contact op met uw reumatoloog.

Stop het gebruik van een biological alleen na overleg met uw reumatoloog en noteer welke dag u bent gestopt en waarom.

Heeft u hoge koorts, bel dan gelijk uw arts.

Effect op de vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Biologicals hebben zeer waarschijnlijk geen invloed op de vruchtbaarheid. Gebruik tijdens zwanger-

schap wordt ontraden omdat er onvoldoende gegevens bekend zijn om de veiligheid te kunnen beoordelen. Daarom is het belangrijk betrouwbare anticonceptie te gebruiken en met uw reumatoloog te overleggen als u een kinderwens heeft; dit geldt voor zowel vrouwen als mannen.

Hoe lang voorafgaand aan een beoogde zwangerschap de behandeling met de biological gestaakt dient te worden, is afhankelijk van welk middel u gebruikt en varieert van één jaar (rituximab) tot een aanzienlijk kortere periode van enkele weken bij etanercept. Overleg daarom tijdig met uw reumatoloog.

Tijdens de periode van het geven van borstvoeding mogen biologicals niet gebruikt worden vanwege mogelijke schadelijkheid voor het kind.

Operaties en andere ingrepen

Op theoretische gronden bestaat er bij het gebruik van biologicals een verhoogd risico op postoperatieve infecties en een vertraagde wondgenezing. Daarom wordt over het algemeen geadviseerd tijdelijk te stoppen met de behandeling als u een geplande operatie of ingreep moet ondergaan. Vertel uw arts daarom altijd dat u een biological gebruikt. Dit geldt ook voor sommige tandheelkundige ingrepen.

Aandachtspunten

Deze folder geeft algemene informatie; voor specifieke aandachtspunten van de aan u voorgeschreven biological verwijzen wij u naar de bijsluiters van het betreffende middel.

Meer informatie

Onafhankelijke informatie over geneesmiddelen kunt u vinden op www.apotheek.nl of op de website van het College voor Zorgverzekeringen: www.fk.cvz.nl.

Heeft u na het lezen van deze folder vragen of opmerkingen, neem dan contact op met uw reumatoloog via de polikliniek reumatologie:

Telefoon:

E-mailadres:

Bijlage 2

Informatiekaart

Onderstaande tekst zou aan patiënten kunnen worden meegegeven op formaat van de afsprakenkaart in een afwijkende kleur. De patiënt kan dan altijd met deze informatie een andere specialist informeren.

Geachte collega,

De heer, mevrouw is op de afdeling reumatologie onder controle in verband met een reumatische aandoening waarvoor hij/zij momenteel een biological gebruikt, te weten Wij willen uw aandacht vestigen op het verhoogde risico op infecties tijdens de behandeling met dit medicament.

Infecties kunnen zich sneller ontwikkelen en ernstiger verlopen. Dit geldt ook voor tuberculose of andere opportunistische infecties. Tijdens een ernstige infectie moet het medicijn gestopt worden.

Ook voor een chirurgische of tandheelkundige ingreep moet in overleg met de behandelend reumatoloog beoordeeld worden of het medicijn tijdelijk gestaakt moet worden.

Met vriendelijke groet,

Polikliniek reumatologie
Telefoon

Bijlage 3

Engelstalige brief die kan worden meegegeven aan patiënten die het buitenland bezoeken

Naam en gegevens patiënt

Dear Sirs,

Above mentioned patient, is suffering from

Patient is treated by a rheumatologist at....., the Netherlands.

Patient needs to use

- Adalimumab (Humira) 40 mg subcutaneously every other week.
- Cetolizumab pegol, (Cimzia) 200 mg, subcutaneously every other week.
- Etanercept (Enbrel) 25 mg subcutaneously, twice weekly.
- Etanercept (Enbrel) 50 mg subcutaneously, weekly.
- Golimumab (Simponi) 50 mg subcutaneously, monthly.
- Methotrexate ... mg subcutaneously weekly.
- Anakinra (Kineret) 100 mg subcutaneously daily.

The patient administrates the medication by him/herself.

For this reason patient needs to have syringes, needles, and/or vials for the injections in his/her hand luggage.

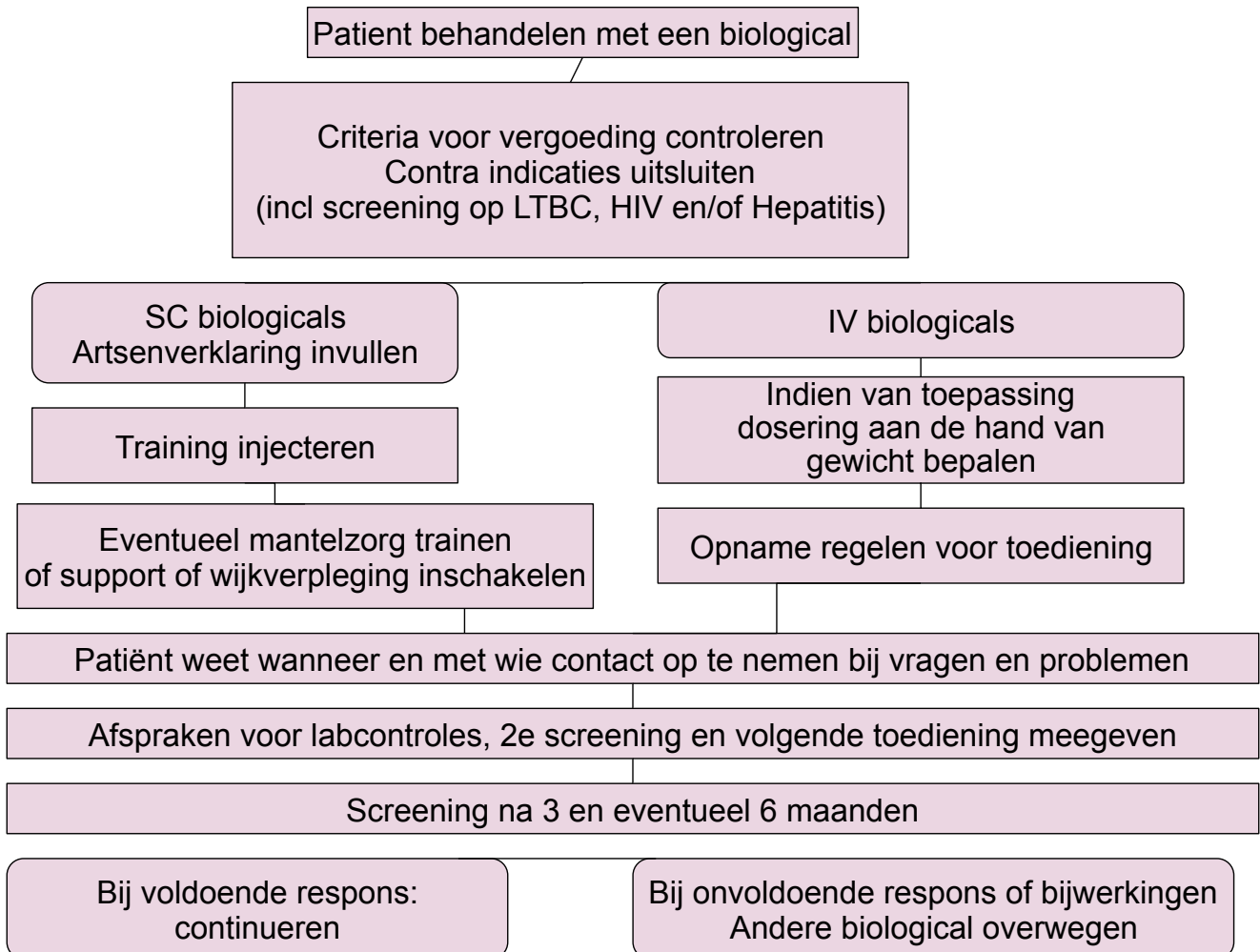
Yours sincerely,

Policlinic rheumatology

Phone +31.....

Bijlage 4

Stroomschema



Bijlage 5

Procedure subcutane biologicals

Per instelling kunnen afspraken worden gemaakt wie verantwoordelijk is voor welke stappen en kan worden gekozen wanneer de stappen worden ondernomen.

Stap	Wie is verantwoordelijk	Tijdspad
Patiënt komt in aanmerking voor een injecteerbare biological		
Uitsluiten contra-indicaties		
Patiënt informeren over werking, risico's en bijwerkingen		
Informatie verstrekken over procedure		
Artsenverklaring invullen		
Scores registreren		
Controle op ltbc: anamnese, mantoux/Quantiferon en X-thorax		
Thorax beoordelen		
Mantoux aflezen		
Indien een van de controles op ltbc positief (overleg met longarts) behandelen met INH en pyridoxine.		
Indien ltbc is uitgesloten, recept met artsverklaring opsturen naar patiënt en/of supportorganisatie		
Indien gewenst röntgenfoto's		
Sputuinstructie plannen		
Patiënt en eventuele mantelzorger komen met een spuit op de afdeling		
Desgewenst Video/DVD vertonen		
Indien geen recente labcontrole is gedaan eventueel lab. controleren		
Eerste deel checklist voor start biologicals afnemen (zie bijlage 9)		
Instructievoorschriften, gebruiksvoorschriften stap voor stap doornemen met patiënt		
Vragenlijst voor toediening injecteerbare biological doornemen (bijlage 10)		
Met behulp van demonstratiekit stappen toediening en of bereiding voor betreffende product doornemen		
Eventueel oefenen met subcutaan toedienen injecties (spuiten met NaCl 0,9% dummy pen) bij zichzelf		
Patiënt bereidt zelf en dient zichzelf het middel toe		
Tweede deel checklist start biological afnemen (zie bijlage 9)		
Eventueel andere hulpverleners inschakelen n.a.v. checklist		
Afspraak plannen tweede score en controle		
Brief naar huisarts		
Labcontroleformulieren of afspraak labcontrole meegeven		
Na drie maanden tweede score uitvoeren en registreren		
Bij onvoldoende daling van ziekteactiviteit overleg over wijziging in medicatie		

Bijlage 6

Procedure biological per infuus

Per instelling kunnen afspraken worden gemaakt wie verantwoordelijk is voor welke stappen en kan worden gekozen wanneer de stappen worden ondernomen.

Stap	Wie is verantwoordelijk	Tijdspad
Patiënt komt in aanmerking voor infuus met een biological		
Uitsluiten contra-indicaties		
Patiënt informeren over werking, risico's en bijwerkingen		
Informatie verstrekken over procedure		
Ziekteactiviteit en gewicht meten en registreren		
Controle op tbc: anamnese, mantoux en/of Quantiferon en X-thorax		
Thorax beoordelen		
Mantoux aflezen		
Indien een van de controles op ltbc positief (overleg met longarts) behandelen met INH en pyridoxine.		
Indien volgens protocol noodzakelijk, controle op hepatitis en hiv		
Indien gewenst röntgenfoto's		
Toediening eerste infuus plannen, recept met dosering naar apotheek		
Indien geen recente labcontrole is gedaan eventueel lab. controleren		
Checklist voor start biologicals afnemen (zie bijlage 7)		
Dag van eerste infuus vragenlijst voor toediening afnemen (bijlage 8)		
Infuus volgens schema toedienen		
Eventuele bijwerkingen registreren		
Controle pols en bloeddruk volgens schema		
Ontslag 2 uur na einde toediening		
Tweede infuus plannen		
Afspraak plannen tweede meting ziekteactiviteit en voor controle		
Brief naar huisarts		
Labcontroleformulieren of afspraak labcontrole meegeven		
Bij onvoldoende daling van ziekteactiviteit overleg over wijziging in medicatie		

Bijlage 7

Checklist bij start met intraveneuze biological

- Patiënt benoemt dat hij/zij informatieboekjes heeft gelezen
- Patiënt heeft, indien beschikbaar, informatievideo/-dvd gezien.
- Patiënt zegt dat hij/zij voldoende kennis heeft over de werking van het middel.
- Patiënt kan de belangrijke gegevens uit bijsluiter benoemen
- Patiënt benoemt welke dosering hij/zij krijgt toegediend
- Patiënt benoemt waar hij/zij terecht kan met vragen
- Patiënt benoemt wanneer het middel niet mag worden gebruikt, wanneer hij/zij contact moet opnemen
- Patiënt benoemt wat te doen bij vaccinaties, zwangerschapswens en operaties
- Patiënt benoemt dat de eerste drie maanden andere reumamedicatie niet gewijzigd mag worden (dit kan de meting van de werking vertekenen)
- Vervolgafspraken voor tweede meting zijn gemaakt,
- Labcontroles en afspraken zijn gemaakt
- Huisarts informeren

Bijlage 8

Vragenlijst voor patiënten die een i.v. biological krijgen

Deze lijst kan voor elke gift door patiënt worden ingevuld.

Deze vragenlijst is bedoeld voor patiënten die een biologicalinfuus gebruiken, of dit gaan gebruiken.

Bij bepaalde lichamelijke klachten mag u namelijk geen biologicalinfuus gebruiken.

Kunt u één of meerdere vragen met 'ja' beantwoorden, neem dan contact op met uw reumatoloog.

Telefoon:, bij voorkeur contact opnemen één of meerdere dagen voor u behandeld zal worden.

Het is belangrijk dat u deze vragenlijst voor elke behandeling doorneemt.

Vragen:

1. Hebt u de afgelopen dagen koorts gehad?
2. Hebt u de afgelopen dagen keelpijn gehad?
3. Hebt u de afgelopen dagen diarree gehad?
4. Hebt u huidinfecties zoals uitslag, steenpuisten of wonden?
5. Hebt u benauwdheidsklachten of moet u vaak hoesten?
6. Hebt u pijn bij het plassen?
7. Hebt u bijwerkingen gehad tijdens of na het vorige infuus?
8. Bent u op het moment erg verkouden?
9. Hebt u onlangs antibiotica gebruikt?
10. Bent u kortademig of hebt u last van gezwollen enkels?
11. Bestaat de kans dat u binnenkort wordt opgenomen voor een operatie of behandeld wordt bij de tandarts?
12. Bent u in het buitenland geweest of van plan naar het buitenland te gaan?
13. Bent u zwanger of heeft u een zwangerschapswens?

Bijlage 9

Checklist bij start met een subcutaan biological

- Patiënt benoemt dat hij/zij de informatieboekjes gelezen
- Patiënt heeft informatievideo/-DVD gezien
- Patiënt benoemt dat hij/zij voldoende kennis is over de werking van het middel
- Patiënt benoemt belangrijke gegevens uit bijsluiter
- Patiënt benoemt welke dosering hij/zij gebruikt en hoe vaak gespoten moet worden
- Patiënt vindt dat hij/zij het middel zelf kan toedienen
- Patiënt benoemt hoe om te gaan met afval
- Patiënt benoemt hoe het middel te bewaren en te vervoeren
- Patiënt benoemt waar hij/zij terecht kan met vragen
- Patiënt benoemt wanneer het middel niet mag worden gebruikt, wanneer hij/zij contact moet opnemen
- Patiënt benoemt wat te doen bij vaccinaties, zwangerschapswens en operaties
- Patiënt benoemt dat de eerste 3 maanden andere reumamedicatie niet gewijzigd mag worden (dit kan de 2e meting vertekenen)
- Vervolgafspraken voor 2e meting zijn gemaakt
- Labcontroles en afspraken zijn gemaakt

Conclusie:

- Patiënt spuit zelf
- Mantelzorger spuit
- Doorverwijzen is nodig, patiënt kan/wil het niet zelf leren
- Patiënt heeft extra instructie nodig
- Huisarts informeren

Bijlage 10

Vragenlijst voor toediening subcutaan biological

Vragenlijst die voor elke toediening met een injecteerbare biological doorgenomen dient te worden door patiënt.

Bij beantwoording van een van de vragen met 'ja' dient eerst contact te worden opgenomen met de reumatoloog.

Vragen:

1. Zijn er eventuele geplande operaties of tandheelkundige ingrepen?
2. Hebt u wondjes, uitslag of gebitsproblemen?
3. Hebt u koorts, keelpijn of bent u verkouden?
4. Hebt u diarree?
5. Hebt u pijn bij plassen?
6. Bent u kortademig of hebt u gezwollen enkels?
7. Gebruikt u antibiotica?
8. Hebt u benauwdheidsklachten of moet u hoesten?
9. Hebt u bijwerkingen gehad na de voorgaande injectie?
10. Hebt u een zwangerschapswens of bent u zwanger?

Bijlage 11

Voorbeeldbrief berichtgeving aan de huisarts en/of apotheek

Aan
De Weledelgeleerde Heer/Vrouwe,

Huisarts/apotheker van
Pt(e)
geb.
Patnr.

Betreft: Therapie met biologicals

Biologicals of biologische reumaremmers zijn biologisch ontwikkelde antistoffen tegen bepaalde cytokines die een rol spelen bij ontstekingsprocessen bij reumatische aandoeningen. Zij worden als tweedelijnsmedicatie ingezet na falen op voorgaande behandeling waaronder in de meeste gevallen ook methotrexaat.

Uw bovengenoemde patiënt(e) wordt momenteel behandeld met de onderstaande biological:

adalimumab (Humira) sc/ anakinra (Kineret) sc/ certolizumab-pegol (Cimzia) s.c./ etanercept (Enbrel) sc, golimumab (Simponi) s.c., abatacept (Orencia) i.v./infiximab (Remicade) i.v./ rituximab (MabThera) i.v./ tocilizumab (RoActemra) i.v.
(omcirkelen wat van toepassing is).

Door middel van deze brief willen wij u hiervan op de hoogte stellen en u enkele tips geven ten aanzien van vragen c.q. problemen waarvoor patiënten mogelijk uw advies/hulp nodig hebben.

De subcutane injecties dienen patiënten zelf toe of worden door de mantelzorg toegediend: hiervoor ontvangen zij instructie en begeleiding via de reumaverpleegkundigen. Reacties rond de injectieplaats treden regelmatig op maar verdwijnen als regel spontaan na enkele toedieningen. Van anakinrais bekend dat irritaties van de injectieplaats langer kunnen aanhouden.

Gezien het risico op ernstige bijwerkingen zijn de patiënten aan wie een van deze medicamenteuze therapieën is voorgeschreven adequaat voorgelicht. De belangrijkste aandachtspunten staan hieronder.

Kinderwens/zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om continuering van één van de biologicaltherapieën te adviseren bij kinderwens, zwangerschap of borstvoeding.

Infecties

Een biological dient gestaakt te worden bij infecties als septische artritis, abces, sepsis, gegeneraliseerde en/of invasieve schimmelinfectie, opportunistische infecties en tuberculose. Ook bij ernstige en recidiverende otitis, infecties van bovenste en onderste luchtwegen, huidinfecties, urinewegen, enzovoort. De behandeling kan worden hervat na adequate therapie, maar niet nadat hierover contact is geweest met de polikliniek reumatologie, of de patiënt op de polikliniek is gezien.

Chronische en latente infecties (tbc-reactivatie is vaker beschreven) zijn contra-indicaties voor therapie met biologicals. Een verhoogd risico op ernstige virale infecties is niet bekend. Wel wordt een verhoogde incidentie van parasitaire infecties beschreven onder biologicalgebruik.

Vaccinaties

De immunrespons op infecties en vaccinaties is minder effectief onder biologicalgebruik of gebruik van andere immunosuppressieve middelen. Enerzijds bestaat er een verhoogde kans op complicaties na toediening van sommige verzwakte, levende vaccins terwijl anderzijds bijkomende vaccinatie zinvol kan zijn vanwege de verhoogde vatbaarheid voor bepaalde infectieziekten. Dit heeft verschillende consequenties voor vaccinatie- en reisadvies. Bezoek aan tropische landen of gebieden waar veel besmettelijke ziekten voorkomen, wordt ontraden.

Immunisatie met levende, verzwakte vaccins (BCG, BMR, oraal poliovaccin, oraal buiktyfus- of gelekoortsvaccin) wordt afgeraden. Voor het orale poliovaccin geldt bovendien dat het vanwege horizontale transmissie ook niet aan de directe leefgenoten van de patiënt gegeven mag worden.

Geïnactiveerde vaccins kunnen wel veilig toegediend worden. Echter, de immunrespons op zowel de primaire serie als de boosterinjecties kan zoals hierboven gemeld verminderd zijn. Aangeraden wordt daarom om na te gaan of de antilichaamtiter (zoals bij hepatitis A, hepatitis B, of rabiës) een waarde heeft bereikt die de patiënt afdoende beschermt.

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva hebben een verhoogde kans op *invasieve infecties* met onder andere Salmonella en pneumokokken, en op (bacteriële) complicaties na een influenza-infectie. Buiktyfus-, pneumokokken- en influenzavaccinatie worden daarom aanbevolen.

Bij (sterk ontraden) tropenbezoek kunnen biologicals worden gestaakt. Daarnaast is nauwgezette malariaprofylaxe van belang en wordt geadviseerd antibiotica (chinolonen, bijvoorbeeld ciprofloxacine) mee te geven voor zelfbehandeling van diarree, ter preventie van ernstige invasieve salmonella-infecties.

Overige waarschuwingen

Overige contra-indicaties voor behandeling met biologicals zijn onder andere: demyeliniserende ziektebeelden (multiple sclerose), ernstig hartfalen (NYHA-klasse III of IV) en maligniteiten, met name maligne lymfomen. Mochten dergelijke beelden zich ontwikkelen tijdens de therapie, dan dient het biological gestaakt te worden. We stellen het op prijs als u ons hierover informeert.

Invasieve ingrepen

In geval van een operatie wordt geadviseerd in overleg de behandeling met een biological te onderbreken. Ook over de duur van de onderbreking dient overleg plaats te vinden.

Controles

Wij adviseren uw patiënt zich te houden aan de door ons voorgestelde laboratoriumcontroles en polibezoeken, ook al lijkt hij/zij in remissie te zijn. Er bestaat een klein risico op aplastische anemie c.q. pancytopenie, bij gelijktijdig MTX-gebruik bovendien ook op gestoorde leverfuncties.

Daarbij willen wij u verzoeken om ons op de hoogte te houden van gebeurtenissen die mogelijk gerelateerd kunnen worden aan, of gevolgen hebben voor het biologicalgebruik.

Wij vertrouwen erop u met deze informatie van dienst te zijn. Mocht u nog vragen hebben, neemt u dan gerust contact op.

Met vriendelijke groeten,

Polikliniek reumatologie. Tel.

Bijlage 12

Schema vaccinaties

Tabel 1: Eigenschappen vaccins (29)

Vaccin	Type
BCG	Levend-verzwakt, bacterieel
Bof	Levend-verzwakt, viraal
Cholera	Dood, bacterieel
Difterietoxoïd	Dood, bacterieel
Gele koorts	Levend-verzwakt, viraal
Haemophilus influenzae B	Dood, bacterieel
Hepatitis A	Dood, viraal
Hepatitis B	Dood, viraal
Influenza	Dood, viraal
Kinkhoest	Dood, bacterieel
Mazelen	Levend-verzwakt, viraal
Meningokokkenpolysaccharide	Dood, bacterieel
Papillomavirus	Dood, viraal
Pneumokokkenpolysaccharide	Dood, bacterieel
Poliomyelitis	Dood, viraal
Rabiës	Dood, viraal
Rotavirus	Levend-verzwakt, viraal
Rubella	Levend-verzwakt, viraal
Tekenmeningo-encefalitis	Dood, viraal
Tetanustoxoïd	Dood, bacterieel
Tyfus parenteraal	Dood, bacterieel
Varicella	Levend-verzwakt, viraal

Immuniseren met een levend-verzwakt vaccin is niet aanbevolen bij biologicalgebruik

De door Verpleging en Verzorging Nederland, afdeling Reumatologie (V&VN Reumatologie) gepubliceerde richtlijnen en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van reumaverpleegkundigen. Richtlijnen en standpunten hebben een functie bij het transparant maken van de zorg en het komen tot uniformiteit in diagnostiek en behandeling.

Op basis van goed hulpverlenerschap kan onder bepaalde omstandigheden van de richtlijnen en standpunten worden afgeweken. V&VN Reumatologie adviseert een ieder om per patiënt of situatie schriftelijk en met opgave van reden vast te leggen waarom er wordt afgeweken van een richtlijn of standpunt.

De inhoud van de richtlijnen en de standpunten kan wijzigen in de loop van de tijd.

V&VN Reumatologie wijst er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Richtlijnen en standpunten zijn geen wettelijke voorschriften.

Samenstelling: V&VN Reumatologie
Uitgever: DCHG medische communicatie
Hendrik Figeeweg 3G-20
2031 BJ Haarlem
Tel.: (023) 551 48 88
Fax : (023) 551 55 22
E-mail: info@dchg.nl
www.dchg.nl

© V&VN Reumatologie, Utrecht, 2010

Alle rechten voorbehouden.

De tekst van deze richtlijn mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van V&VN Reumatologie. Toestemming voor gebruik van deze richtlijn kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij V&VN Reumatologie aanvragen.

V&VN Reumatologie
Postbus 8212
3503 RE Utrecht
E-mail: bestuur@reumatologie.org

Er is veel bereikt in de reumatologie.

Maar niet
genoeg.

De afgelopen decennia heeft de medische wetenschap veel bereikt in de reumatologie. De oorzaak van RA is echter nog niet achterhaald. Het is vooralsnog een ongeneeslijke ziekte. Maar daar willen wij ons niet bij neerleggen. Integendeel, dit motiveert ons om verder te gaan, om nog meer energie te steken in de reumatologie. Zo doen we onderzoek naar 'targeted therapies' voor een behandeling op maat, zijn we actief in het opsporen van biomarkers en in het verbeteren van de individuele zorg aan reumapatiënten. Een duurzaam commitment in de reumatologie. Dat is waar Roche voor staat en voor gaat. Want je kunt nooit genoeg doen. www.roche.nl

Roche gaat verder in reumatologie.



Roche



Lichaamstaal

Tijd voor verandering

Reumatoïde artritis

De ziekte van Bechterew

Artritis psoriatica



MSD heeft in Nederland middelen geïntroduceerd waarmee een grote verandering is bereikt in het leven van patiënten met borstkanker, eierstokkanker, hersentumoren, hypercholesterolemie, ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, vruchtbaarheidsproblemen, dodelijke infecties bij immuun deficiënte patiënten (AIDS, leukemie), hepatitis C, depressie, reumatoïde artritis, artritis psoriatica, ziekte van Bechterew en psoriasis.

