

Informatie document bDMARDs / biologicals

Opgesteld door werkgroep kwaliteit van V&VN reumatologie 05-04-2021

Annemarie de Vroed
Etienne Blaas
Silvia van der Windt
Jenny Korlaar

Met medewerking van de leden van de V&VN reumatologie:
Laura van den Brink
Louise Merry-Meier
Astrid Twisk
Olga Vos

Inhoudsopgave

Inleiding	3
Hoofdstuk 1: CanMEDs rollen van de verpleegkundige bij de behandeling met biologicals	4
1.1 Communicator: Educatie en instructie	4
1.2 Samenwerkingspartner: Screening en begeleiding.	5
1.3 Zorgverlener: DAS-score en monitoring.....	5
1.4 Reflectieve EBP professional: Behandeling	5
1.5 Gezondheidsbevorderaar: voorkomen van complicaties.....	5
1.6 Organisator: zorgpad biological	5
Hoofdstuk 2: Werking en producten	6
2.1 Inleiding	6
2.2 TNF-alfa remmers	6
2.3 IL- remmers.....	6
2.4 B-cel remmers	7
2.5 T-cel remmers	7
2.6 Biosimilars	7
Hoofdstuk 3: Verpleegkundige anamnese en screening	9
3.1 Algemeen	9
3.2 Meetinstrumenten.....	9
3.3 Aanvullend onderzoek.....	9
Hoofdstuk 4: Voorlichting	10
4.1 Werking en gebruik.....	10
4.2 Bijwerkingen van de medicatie	10
4.3 Contra-indicaties en risico's	10
4.4 Reizen en vaccinaties	11
4.5 Meenemen van medicamenten op reis	11
4.6 Kinderwens, zwangerschap en lactatie.....	11
4.7 Operaties en tandheelkundige ingrepen	12
Literatuur	13
Bijlage I: Overzichtstabel Medicatie	15
Bijlage II: Periode tussen switchen van biologicals	19
Bijlage III: Patiëntenfolder	20
Bijlage IV: Engelstalige brief	21
Bijlage V: Procedure/stappenplan	22
Bijlage VI: Voorbeeldbrief huisarts	23
Bijlage VII: Checklist anamnese	25
Bijlage VIII: Meetinstrumenten in de reumatologie	26
Bijlage IX: Vragenlijst TBC	27

Inleiding

Dit informatiedocument is een handvat voor verpleegkundigen in het begeleiden van patiënten die een biological/bDMARD (gaan) gebruiken. Op dit moment zijn diverse biologicals beschikbaar voor patiënten met reumatoïde artritis (RA), Juveniele Idiopatische Artritis (JIA), en voor de diverse spondylartropathieën (zoals axiale SpA en artritis psoriatica), RCA en voor sommige systeemziekten zoals SLE. Verpleegkundigen spelen een rol bij de ondersteuning en begeleiding van deze groep patiënten. Omdat de procedure rondom deze middelen divers is in verschillende ziekenhuizen, is dit document ontwikkeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk. Daarbij vallen deze geneesmiddelen onder de wet “dure geneesmiddelen” en is de patiënt, de zorgverlener en de zorgverzekeraar gebaat bij een goede therapietrouw. Verpleegkundigen kunnen hierin ondersteunen.

Doelstelling

Met dit document willen we verpleegkundigen ondersteunen die patiënten begeleiden die een biological (gaan) gebruiken. Met informatie uit dit document kan de verpleegkundige achtergrond informatie geven, goede voorlichting/instructie geven en complicaties herkennen en voorkomen.

Hoofdstuk 1: CanMEDs rollen van de verpleegkundige bij de behandeling met biologicals

In de reumatologie spelen verpleegkundigen in toenemende mate een rol in het zorgproces. Veel verpleegkundigen in de reumatologie werken op de polikliniek, maar kunnen ook werkzaam zijn op een verpleegafdeling of op een dagbehandeling. Binnen de reumatologie is er onderscheid in gespecialiseerd reumaverpleegkundigen, Verpleegkundig Specialisten (VS) en Physician Assistants (PA). De gespecialiseerd reumaverpleegkundige is een MBO of HBO-verpleegkundige die zich heeft gespecialiseerd in de reumatologie door het volgen van zowel een theorie- als praktijkopleiding. Een VS is een HBO-verpleegkundige die een geaccrediteerde HBO-master-opleiding 'Advanced Nursing Practice' heeft gevolgd. De titel 'nurse practitioner' is vervangen door 'verpleegkundig specialist'. De PA heeft een HBO gezondheidszorg opleiding en een geaccrediteerde HBO-masteropleiding tot PA gevolgd (Benoy-De Keuster et al., 2018). De instroom hoeft niet HBO verpleegkunde te zijn. De PA is dus niet altijd een verpleegkundige.

De rol van de gespecialiseerd reumaverpleegkundige wordt vooral gekenmerkt als die van een zorgverlener die de patiënt ondersteunt in het verwerven van vaardigheden gericht op zelfmanagement en zelfredzaamheid met inachtneming van zowel ziekte gerelateerde als sociale, psychische en functionele factoren. Het geven van voorlichting en informatie over ziekte, behandeling en het omgaan met een reumatische aandoening in het dagelijkse leven is een van de belangrijkste taken van de gespecialiseerd reumaverpleegkundige (Benoy-De Keuster et al., 2018; Schuurmans, Lambregts, & Grotendorts, 2012).

De VS en PA onderscheiden zich van een gespecialiseerd reumaverpleegkundige, onder andere omdat een VS of PA bevoegd is tot het zelfstandig aangaan van een behandelrelatie en het indiceren en uitvoeren van voorbehouden handelingen (Benoy-De Keuster et al., 2018). De VS of PA is zelf verantwoordelijk voor de medische indicatiestelling, uitvoering en eventuele delegatie, ook in tuchtrechtelijke zin (Kappert et al., 2019)

Bij het starten van biologicals zijn de diverse CanMEDs rollen van toepassing.

1.1 Communicator: Educatie en instructie

De EULAR adviseert dat mensen met inflammatoire artritis toegang moeten hebben tot educatie (scholing, voorlichting). In ieder geval bij de diagnose, medicatie verandering en wanneer de patiënt daar om vraagt. De inhoud en vorm van de educatie moet op maat worden gemaakt (Combe et al., 2017; Smolen et al., 2017). Patiënten vinden dit ook belangrijk en zij geven dan ook aan behoefte te hebben aan tijdig passende en op maat gesneden informatie over hun aandoening, behandeling en consequenties (van Eijk-Hustings et al., 2013).

Educatie is een belangrijk onderdeel van het takenpakket van een verpleegkundige. Voorlichting over het ziektebeeld en medicamenteuze behandeling wordt veel gegeven door de verpleegkundigen (van Eijk- Hustings, 2017). Patiënten vinden dat een verpleegkundige dit kan en verwachten dit ook van een verpleegkundige (van Eijk-Hustings et al., 2013; Van Eijk, 2014). Uit onderzoek blijkt dat goede voorlichting leidt tot grotere zelfredzaamheid (van Eijk-Hustings et al., 2013; van Eijk- Hustings, 2017). Studies suggereren bovendien dat therapietrouw, onder andere, afhangt van de kwaliteit van de informatie-uitwisseling tussen patiënt en zorgverlener (Combe et al., 2017). In dat opzicht is het zinvol om de verpleegkundige in te zetten bij educatie. Er is namelijk sprake van een statistisch significante toename in kennis van de patiënt over de aandoening, behandeling (o.a. medicamenteus), fysiotherapie en zelfmanagement strategieën bij patiënten die zijn geschoold/voorgelicht door verpleegkundigen (van Eijk-Hustings et al., 2012). Deze toename in kennis is groter in vergelijking met patiënten die zijn geschoold/voorgelicht door artsen (van Eijk-Hustings et al., 2012).

Verpleegkundigen kunnen bovendien worden ingezet bij het instrueren van patiënten hoe de medicatie in te nemen. Hieronder valt ook de "prikinstructie" (hoe te injecteren). In een aantal gevallen kan hier overigens ook een doktersassistent voor worden ingezet.

1.2 Samenwerkingspartner: Screening en begeleiding.

Voor een groot aantal medicijnen moet de patiënt vooraf worden gescreend. De verpleegkundige kan hiervoor worden ingezet. Zij werkt hiertoe nauw samen met de hoofdbehandelaar, eventueel ook met andere specialisten zoals een longarts.

Ook bij beperkingen in het functioneren werkt de verpleegkundige samen met bijvoorbeeld fysiotherapeuten, ergotherapeuten, maatschappelijk werkers of psychologen. De verpleegkundige heeft een signalerende rol rondom therapietrouw en functioneren en kan begeleiding bieden waar nodig of doorverwijzen.

1.3 Zorgverlener: DAS-score en monitoring

Het is aangetoond dat intensieve monitoring van de ziekteactiviteit, bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) een positief effect heeft op de ziekteactiviteit, het optreden van (klinische) remissie en de functionele capaciteit (van Riel et al., 2009).

Het verdient aanbeveling in de actieve fase van de ziekte bij de behandeling van patiënten met RA de ziekteactiviteit tenminste elke drie maanden te meten, met behulp van bijvoorbeeld de DAS28-score. Bij een lage ziekteactiviteit, kan het verantwoord zijn minder frequent te monitoren (Combe et al., 2017; Smolen et al., 2017; van Riel et al., 2009). De verpleegkundige is gekwalificeerd/bekwaam hierin (Benoy-De Keuster et al., 2018; van Riel et al., 2009).

1.4 Reflectieve EBP professional: Behandeling

De hoofdbehandelaar is de zorgverlener die inhoudelijk verantwoordelijk is voor het zorgproces dat een individuele patiënt doorloopt (Benoy-De Keuster et al., 2018). Van oudsher is dit de reumatoloog, maar sinds een aantal jaren kan dat ook de VS of PA zijn. Sinds 2012 zijn zij wettelijk bevoegd om een aantal voorbehouden handelingen, zoals het voorschrijven van medicatie, zelfstandig te indiceren en uit te voeren of te delegeren, waardoor zij taken van reumatologen kunnen overnemen (Kappert et al., 2019). Deze rol komt ook tot uiting door het toepassen van de specifieke gevalideerde meetinstrumenten, interventies en eventueel participatie in wetenschappelijk onderzoek. (Beaart, 2013).

1.5 Gezondheidsbevorderaar: voorkomen van complicaties

De verpleegkundige integreert zijn/haar kennis over het vakgebied reumatologie in de uitvoering van interventies gericht op het bevorderen van gezondheid (gezonde voeding, beweegnormen, stoppen met roken, etc.) of voorkomen van nadelige gevolgen van de aandoening en/of behandeling (preventie cardiovasculaire events, osteoporose, etc.) . Bij biologicals is met name infectiegevoeligheid een probleem. Het is belangrijk dat de patiënt weet bij welke klachten of bijwerkingen hij/zij contact moet opnemen met het ziekenhuis of polikliniek. De verpleegkundige heeft hierin een grote rol.

1.6 Organisator: zorgpad biological

Het is aan te bevelen om de zorg rondom biologicals in een standaard zorgpad vast te leggen. In diverse centra is dit reeds het geval. Eventueel kunnen deze uitgewisseld worden. In een zorgpad wordt de zorg duidelijk voor elke reumatoloog, verpleegkundige en patiënt.

De verpleegkundige heeft een actieve rol in het ontwikkelen en onderhouden van de standaardzorg rondom patiënten. (Beaart, 2013)

Sinds 2019 is er een nieuwe richtlijn met betrekking tot het screenen op (L)TBC bij immunosuppressiva waar ook biologicals onder vallen. De verpleegkundige is de aangewezen persoon om deze richtlijn in een zorgpad op te nemen en het proces te bewaken. De nieuwe richtlijn wordt echter nog niet in alle ziekenhuizen toegepast en afhankelijk van de organisatie in het ziekenhuis kan dit een samenwerking met de afdeling longziekten zijn.

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tbc-screening_immuunsuppressiva/risico-inventarisatie_op_latente_tbc-infectie.html

Hoofdstuk 2: Werking en producten

2.1 Inleiding

Dankzij moderne biotechnologie kunnen menselijke eiwitten gemaakt worden. We spreken dan van biologicals. Biologicals grijpen in op het mechanisme dat verantwoordelijk is voor het onderhouden van het chronische ontstekingsproces zoals bij reumatoïde artritis.

Het menselijk immuunsysteem dient ervoor om lichaamsvreemde elementen zoals bacteriën en virussen onschadelijk te maken. Bij reumatische ziekten is echter het immuunsysteem te sterk actief en veroorzaakt hierdoor ontsteking. Dit is een complex samenspel tussen verschillende typen cellen, zoals B- en T-lymfocyten en ontstekings-eiwitten, zoals TNF-alfa en interleukine-1 en interleukine-6. Biologicals kunnen in dit samenspel ingrijpen en zo ontstekingen krachtig en snel onderdrukken. Sommige richten zich op het remmen of uitschakelen van bepaalde cellen van het immuunsysteem, andere neutraliseren of vangen ontstekings-eiwitten weg.

Niet alle biologicals zijn zuiver humaan. Bij infliximab en rituximab bestaat het variabele deel van het antilichaam voor een deel uit muizeneiwit.

2.2 TNF-alfa remmers

TNF-alfa is een belangrijk cytokine (boodschapper molecuul) in de ontstekingsprocessen van auto-immuunziekten zoals RA. Ook speelt het een grote rol bij het op gang komen van de pannusvorming die leidt tot destructie en vergroeiing van de gewrichten. Tumor Necrosis Factor (TNF) is een ontstekings-eiwit 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 een TNF-alfa remmer, 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.

Door TNF-alfa te blokkeren met *adalimumab*, *certolizumab pegol*, *etanercept*, *golimumab* of *infliximab* kunnen de ontstekingen voorkomen en/of geremd worden.

Er is geen voorkeur wat betreft de volgorde in behandeling van de diverse TNF-alfa remmers gezien de effectiviteit en veiligheid vergelijkbaar is. Aspecten op het gebied van patiënten voorkeur en kosten spelen een rol in het vaststellen van de keuze.

2.3 IL- remmers

Interleukines (IL) zijn eiwitachtige stoffen die eveneens een rol spelen bij het ontstekingsproces. Bij RA is het evenwicht tussen de hoeveelheid interleukines verstoord.

Anakinra en *Canakinumab* zijn IL-1-receptorantagonisten. Ze voorkomen binding van het boodschapper-eiwit IL-1 aan de IL1-receptor. IL-1 is een belangrijk pro-inflammatoir cytokine in het ontstekingsproces.

Secukinumab en *Ixekizumab* zijn IL-17 receptorantagonisten. Zij voorkomen binding van het boodschapper-eiwit IL-17 aan de IL17-receptor. IL-17 is een belangrijk pro-inflammatoir cytokine in het ontstekingsproces.

Tocilizumab en *Sarilumab* blokkeren IL-6 receptoren. IL-6 is een pro-inflammatoir cytokine dat geproduceerd wordt door verschillende typen cellen waaronder T- en B-cellen en leidt tot inflammatie van de gewrichten.

Ustekinumab remt IL-12 en IL-23. IL-12 en IL-23 zijn cytokines die een rol hebben bij afweerfuncties; IL-12 stimuleert o.a. de natural killer(NK)-cellen. IL-23 brengt de T-helper route op gang.

2.4 B-cel remmers

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 productie van cytokines en de vorming van lymfoïde structuren bij chronische ontstekingsprocessen.

Rituximab en *Belimumab* zijn B-cel remmers.

Rituximab bindt zich 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 daalt in het bloed en in het gewricht. Dit betekent dat de bovenstaande functies als antigeenpresentatie en vorming van autoantilichamen en ontstekingsfactoren (cytokinen) zoals TNF-alfa, IL-1 en IL-6 (door macrofagen) wordt geremd en de specifieke ontstekingsreactie verhindert.

Belimumab verkort de levensduur van B-cellen, waardoor hun aantal in het bloed en in het gewricht afneemt. Dit betekent dat de vorming van ontstekingsfactoren (cytokinen), zoals TNF-alfa, IL-1 en IL-6 wordt geremd en de specifieke ontstekingsreactie wordt verminderd.

2.5 T-cel remmers

Autoreactieve T-cellen blijken een grote rol te spelen in de pathogenese van autoimmuunziekten. T-celactivatie maakt gebruik van twee signalen. Het antigeen specifieke 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-cel receptor. 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 is een T-cel remmer.

Abatacept remt de co-stimulerende werking van T-lymfocyten en hierdoor de activatie van de T-cel. Hierdoor vermindert de productie van TNF-alfa, interferon- α en interleukine-2 door T-lymfocyten.

2.6 Biosimilars

Van een aantal biologicals is het patent verlopen, waardoor de biological (originator) mag worden gereproduceerd door andere farmaceuten. Dit worden biosimilars genoemd.

Diverse studies hebben laten zien dat biosimilars gelijkwaardig zijn aan de originator biologicals wat betreft effectiviteit, veiligheid en kwaliteit. Een switch van originator naar biosimilar zou dus mogelijk moeten zijn.

Wanneer een switch overwogen wordt, dient dit in gezamenlijke besluitvorming met de patiënt plaats te vinden. Alleen in het geval een patiënt grote bezwaren heeft tegen een dergelijke switch kan afgeweken worden van omzetting. Er moet altijd de mogelijkheid zijn terug te switchen naar de originator bij verlies van effectiviteit, of bij het optreden van bijwerkingen. Er moet bij iedere patiënt gestreefd worden om het switchen tijdens een behandeling zoveel mogelijk te beperken. Hierbij sluiten wij ons aan bij het eerder opgestelde standpunt van de NVR: Vergelijkbaarheid TNF-alfa remmers en plaatsbepaling biosimilar TNF-alfa remmers (Den Broeder & Landewe, 2015). In dit standpunt wordt onder andere gesteld dat:

Bij patiënten bij wie de start van een TNF-alfa remmers wordt overwogen, geldt voor de geregistreerde TNF-alfa remmers - inclusief biosimilar - dat zij gelijkwaardig zijn met betrekking tot te verwachten effectiviteit en bijwerkingen. Derhalve kunnen de toedieningswijze, de toedieningsfrequentie, specifieke patiëntkenmerken en de kosten van de behandeling in de keuze worden betrokken.

Een originator TNF-alfa remmer kan worden uitgewisseld voor een biosimilar TNF-alfa remmer, als voldaan wordt aan de volgende randvoorwaarden:

- Er zijn geen signalen dat uitwisseling bij deze specifieke originator/biosimilar combinatie tot problemen heeft geleid.

- De patiënt is tevoren geïnformeerd.
- Er vindt nauwkeurige klinische monitoring plaats van effectiviteit en bijwerkingen, eventueel in onderzoeksverband
- Bij vermindering van effectiviteit of ontstaan van bijwerkingen kan de mogelijkheid worden aangeboden om terug te keren naar de originator TNF-alfa remmers.
- In het patiënten of medicatie dossier wordt op detailniveau (product en batch) informatie vastgelegd, zodat bij mogelijke problemen traceerbaarheid van het product geborgd is
- Tijdens de langdurige behandeling van de individuele patiënt wordt ernaar gestreefd zo min mogelijk te switchen (zoals bijvoorbeeld bij wisselingen van preferentiebeleid), omdat frequent switchen de beoordeling van de relatie middel en bijwerkingen bemoeilijkt, en ten koste gaat van de traceerbaarheid.

Door de introductie van biosimilars is er sprake van marktwerking hetgeen invloed heeft op de prijs van de biological originator en biosimilar. Hierdoor zal afhankelijk van de onderhandelingen met de fabrikant soms de originator en soms de biosimilar goedkoper zijn (van Riel, et al.; 2020)

Er kan (vooralsnog) geen duidelijke voorkeur uitgesproken worden wat de volgorde in behandeling moet zijn van de diverse biologicals gezien er geen bewijs is dat er verschil in effectiviteit is. In Nederland worden TNF-alfa remmers veelal als eerste biological ingezet. Aspecten op het gebied van comorbiditeit, patiëntenvoorkeur en kosteneffectiviteit spelen een rol in het vaststellen van de keuze voor de biologicals.

Hoofdstuk 3: Verpleegkundige anamnese en screening

3.1 Algemeen

Voor de verpleegkundige anamnese kan de checklist (Bijlage VII: Checklist anamnese) worden gebruikt. Naast de voorlichting en anamnese, zijn shared decision making, therapietrouw en zelfmanagement van belang. Het functioneren van de patiënt is een belangrijke graadmeter. Zo dient er aandacht te zijn voor de sociale omgeving, werk, vrijetijdsbesteding en andere zaken die er toe doen, deze zijn niet in dit informatiedocument opgenomen.

Een verpleegkundige anamnese richt zich op het algemeen welbevinden en functioneren van de patiënt. Daarnaast kan de verpleegkundige inventariseren of de patiënt voldoende kennis van het ziektebeeld en inzicht in de (bij-)werking van medicatie heeft, zodat een goede samenwerking met een patiënt bewerkstelligd kan worden. Ook de therapietrouw is een onderwerp waarbij de verpleegkundige een grote rol speelt.

3.2 Meetinstrumenten

Gevalideerde meetinstrumenten om ziekteactiviteit te kunnen beoordelen zijn te vinden in Bijlage VIII. Het is belangrijk om een uitgangswaarde vast te stellen vóór aanvang van de behandeling, zodat de remissie of progressie na start van de behandeling in kaart gebracht kan worden.

3.3 Aanvullend onderzoek

Voor start van de biologicals worden de volgende waarden bepaald: Hb, trombo's, leuko's/diff, ALAT, Kreat, hepatitis B en op indicatie hepatitis C serologie. Bij remming van interleukine 6 (tocilizimab en sarilumab) dient men ook cholesterol te bepalen en te herhalen na 2-3 maanden.

Tevens dient de patiënt gescreend te worden op latente tuberculose infectie (LTBI). In 2019 is een nieuwe richtlijn tuberculosescreening ontwikkeld. <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tbc-screening-immuunsuppressiva/risico-inventarisatie-op-latente-tbc-infectie.html>

Om tuberculose uit te sluiten dient er een X thorax gemaakt te worden, welke niet ouder mag zijn dan 6 maanden en een risico inventarisatie "latente tuberculose-infectie (LTBI)" ingevuld te worden, zie bijlage IX.

Uitslag aanvullende vragenlijst tuberculose volwassenen (vragenlijst 1):

1. Zeer laag risico op LTBI: er kan gestart worden met immuunsuppressieve medicatie.
2. Verhoogd risico op LTBI: verwijs de patiënt door naar een tuberculosedeskundige of bespreek de patiënt eerst met een tuberculosedeskundige.

Er is ook een tweede aanvullende vragenlijst tuberculose volwassenen.

De tuberculose-deskundige kan deze uitgebreide, gedetailleerde vragenlijst gebruiken, bij het helpen bepalen of er verder onderzoek nodig is zoals een Mantoux test of bloedtest (IGRA) of dat er direct een preventieve behandeling voor LTBI moet worden gegeven.

<https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde-documenten/f/18811/Aanvullende%20vragenlijst%20tuberculose%20volwassenen.pdf> (deze is niet in dit document opgenomen vanwege de omvang).

In de richtlijn tuberculosescreening van 2019 is de standaard quantiferon of mantoux vervallen, alhoewel dit in veel instellingen nog wel wordt gedaan. Invulling van de TBC screening en aanvullend onderzoek kan dan ook per instelling verschillen. Veelal wordt TBC behandeling via de longarts geïnitieerd.

Hoofdstuk 4: Voorlichting

Alvorens de behandeling te starten, heeft de hoofdbehandelaar de behandeling met biologicals toegelicht. Voor het starten met dit middel dient beoordeeld te worden of de patiënt achter de behandeling staat. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen dat deze medicatie het immuunsysteem kan beïnvloeden en beseffen dat het om een kostbare behandeling gaat. Dit om verspilling te voorkomen en juist gebruik te stimuleren. De hoofdbehandelaar is ook verantwoordelijk voor het (in overleg met de patiënt) afbouwen van de medicatie

4.1 Werking en gebruik

Het is belangrijk dat de patiënt voorlichting krijgt over het werkingsmechanisme (zie hfd. 2) en dat de patiënt mondeling en schriftelijk uitleg krijgt, zodat deze gemotiveerd is om het middel te gebruiken en gelegenheid heeft om vragen te stellen (shared decision making).

De verpleegkundige kan met de patiënt bespreken wat de dosering is, wat de (bij)werkingen zijn en hoe dit past in de leefstijl van de patiënt. Ook de (evt.) spuitinstructie en bewaaradviezen voor thuis dienen te worden besproken. Daarbij dienen ook de contra-indicaties en risico's, reizen en vaccinaties, kinderwens, zwangerschap en lactatie en gebruik rondom operaties (denk hierbij ook aan tandheelkundige ingrepen) te worden besproken.

4.2 Bijwerkingen van de medicatie

Een patiënt behoort tenminste te worden voorgelicht over de verhoogde kans op infecties (met name bovenste luchtweginfecties) en de mogelijke afwijkingen die in het bloed kunnen ontstaan. Een patiënt kan de medicatie ten tijde van een infectie staken waarbij er bij twijfel overleg met de behandelaar of verpleegkundige plaats vindt. De huisarts wordt middels de huisartsenbrief geadviseerd om laagdrempelig te starten met een antibiotica. (Bijlage VI: Voorbeeldbrief huisarts) . Bij de IL-6 remmers tocilizumab en sarilumab (en ook bij IL-1 remmers) is de CRP waarde niet betrouwbaar bij infecties. Daarnaast geldt dat koorts bij gebruik van biologicals kan ontbreken, vooral bij oudere patiënten. Bij deze middelen kan ook de cholesterolwaarde veranderen. Daarnaast zijn allergische reacties mogelijk welke zich afhankelijk van de toedieningsroute op verschillende manieren kunnen manifesteren. Bij injecties zijn reacties op de injectieplaats veel voorkomend: bloeding, hematoom, erytheem en/of jeuk, pijn of zwelling. De reacties zijn meestal mild, komen met name in de eerste maand(en) voor en verdwijnen veelal binnen 3-5 dagen. Bij infuus: infuusreacties tijdens of na infusie. Afhankelijk van de ernst kan de infuussnelheid worden verminderd, er kunnen medicamenten vooraf aan het infuus worden toegediend en bij een ernstige reactie moet het infuus worden stopgezet. De bijwerkingen dienen altijd bij het LAREB en/of de fabrikant te worden gemeld.

4.3 Contra-indicaties en risico's

De behandelaar dient de contra-indicaties vóór start van de biological na te gaan.

Contra-indicaties zijn:

- actieve of opportunistische infecties in het bijzonder tuberculose,
- hepatitis B en C,
- zwangerschap of zwangerschapswens (met uitzondering van een aantal TNF remmers)

Bij patiënten met hartfalen NYHA klasse III-IV is terughoudendheid bij het geven van TNF-alfa remmers geïndiceerd. Ook de aanwezigheid van demyeliniserende aandoeningen zoals multipale sclerose (MS) zijn een contra-indicatie voor TNF-alfa F remmers.

Maligniteit in de voorgeschiedenis vormt geen absolute contra-indicatie om behandeld te worden met biologicals. Dit is echter wel afhankelijk van de soort maligniteit, hoe deze behandeld is en hoe lang geleden dit was. Het dient dan ook altijd in overleg met de

hoofdbehandelaar te worden besloten. Het is gewenst om bij patiënten die bekend zijn met een maligniteit in de voorgeschiedenis alert te zijn op de ontwikkeling van tumoren, en het belang van zelfinspectie van de huid van armen/benen/hoofd/hals (t.a.v. huidtumoren) te benadrukken. (richtlijn biologicals NVR beoordeeld 2011)

Ernstige nierfunctiestoornissen kunnen een reden zijn om bepaalde biologicals niet te starten of in aangepaste dosering te starten. Ook overgevoeligheid voor bepaalde bestanddelen (bijvoorbeeld latex of muizenewit) kan een contra indicatie zijn.

Het gebruik van IL-6 remmers bij doorgemaakte diverticulitis is een relatieve contra-indicatie.

4.4 Reizen en vaccinaties

Voor de start van biologicals dient aan de patiënt gevraagd te worden of er mogelijk nog een wens is voor reizen waarbij vaccinaties met levend verzwakte vaccins nodig zijn. Bij voorkeur worden die dan minimaal 4 weken voor de start met een biological toegediend. Levende verzwakte vaccins zijn gecontra-indiceerd tijdens het gebruik van biologicals.

Voor vragen over reizigersvaccinaties bij gebruik van biologicals kan de patiënt worden verwezen naar de GGD, afdeling reizigersvaccinatie of naar een expertise centrum.

Het wordt aanbevolen dat patiënten die biologicals gebruiken jaarlijks een vaccinatie tegen influenza aangeboden krijgen via de huisarts. Vaccineren bij voorkeur minimaal 2 weken vóór de start van de biological. Indien dit niet mogelijk is, kunnen deze vaccinaties ook tijdens het gebruik van biologicals worden toegediend, waarbij effectiviteit mogelijk iets is afgenomen.

Ook wordt bij behandeling met biologicals een pneumokokkenvaccinatie aanbevolen: pneumokokkenconjugaat vaccin (PCV13), na minimaal 2 maanden gevolgd door het polysaccharide vaccin (PPV23). PPV23 dient elke 5 jaar herhaald te worden.

Bij voorkeur wordt PCV13 minimaal 2 weken voor de start van de biological toegediend. PPV23 kan tijdens gebruik van de biological worden toegediend.

(NB vanaf 2020 wordt bij gezonde mensen boven de 60 jaar zowel de influenzavaccinatie als de pneumokokkenvaccinatie (PPV23) aangeboden via de huisarts).

Zie verder specifiek per middel bijlage 1 gebaseerd op "Landelijke adviezen voor vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen, RIVM, LCI 2020 versie 1.5"

Patiënten moeten er verder op gewezen worden dat zij een verhoogde kans hebben op salmonella, pneumokokken en op bacteriële complicaties na een influenza infectie. Denk ook aan risico's van het eten van rauwe groente, ijs en ijsblokjes.

4.5 Meenemen van medicamenten op reis

Het is verstandig om een medicijnpaspoort mee te nemen en een brief van het ziekenhuis (zie

Bijlage IV: Engelstalige brief), om bij problemen in het buitenland direct contact te kunnen hebben met de behandelend arts. Voor vervoer van het middel tijdens de reis, zie bijlage I.

4.6 Kinderwens, zwangerschap en lactatie

De richtlijn zwangerschap en reumatische ziekten wordt momenteel opgesteld door de NVR. Als verwacht wordt dat de ziekte rustig blijft zonder de behandeling van biologicals, heeft dat voorlopig de voorkeur. Het is wel van belang dat de ziekte rustig blijft bij een zwangerschapswens, omdat opvlammen van ziekte voor en tijdens zwangerschap geassocieerd is met slechtere uitkomsten van de zwangerschap (met name bij SLE), en omdat dan vaak periodes met prednison nodig zijn. De patiënt kan samen met de hoofdbehandelaar (en eventueel gynaecoloog) een gesprek aangaan voor een persoonlijk advies en plan rondom conceptie, zwangerschap, bevalling en postnatale fase. Biologicals passeren na een aantal weken de placenta, behalve certolizumab pegol die de placenta niet passeert. Borstvoeding en biological gebruik zou in principe geen probleem moeten zijn, vanwege de afbraak van eiwitten in de maag van de baby, echter is overal nog aangegeven dat er onvoldoende gegevens over bekend zijn. Advies is om voorlopig de richtlijn hierover af te wachten.

Verder kan bij een zwangerschapswens de anti-stof anti-SSA en anti-SSB worden bepaald, aangezien de aanwezigheid hiervan een risico op congenitaal hartblok bij de foetus met zich meebrengt en dan extra echo controles nodig zijn. Op indicatie kunnen ook anti-fosfolipiden antistoffen worden bepaald, welke geassocieerd zijn met trombose of miskramen.

4.7 Operaties en tandheelkundige ingrepen

Men kan overwegen om bij operaties, TNF-alfa remmers perioperatief blijven gebruiken omdat er geen sprake is van een duidelijk verhoogd risico op postoperatieve wondgenezingsstoornissen of infectie. In individuele gevallen (met name bij een comorbiditeit als diabetes mellitus of bij een mogelijk besmette operatie) wordt vaak besloten toch te stoppen met TNF-alfa remmers en/of antibiotica toe te dienen.

Bij voorkeur worden alle andere biologicals, niet gestart/tijdelijk niet gegeven, voordat electieve chirurgie plaatsvindt. Overleg met de hoofdbehandelaar is hierbij noodzakelijk.

Bij bloedige tandheelkundige ingrepen gedurende immuunsuppressie door biologicals kan men overwegen om antibiotische profylaxe toe te dienen. (Richtlijn biologicals 2011 NVR)

Literatuur

Appels, R., Betjes, M., Bijl, M., Elfrink, F., Hoefnagel, J. Landelijke adviezen voor vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen, RIVM, LCI 2020 versie 1.5

Baeten, D.L., Bijl, M., Bijlsma, J.W.J., Bodegraven, A.A. van, Daele, P.L.A. van. Et al. (2011). Richtlijn verantwoord gebruik biologicals. NVR

Baeten, D.L., Bemt, B.J.F. van den, Bijlsma, J.W.J., Broeder, A.A. den, Hazes, M. et al. (2014) Richtlijn doelmatig gebruik van biologicals bij reumatoïde artritis, Axiale spondyloartritis en artritis psoriatica. Update NVR

Beaart- van de Voort LJJ. (2013). Beroepsprofiel verpleegkundige. Addendum expertisegebied reumaverpleegkundige. V&VN.

Benoy-De Keuster, S., Demirel, H., Flendrie, M., Geurts, M., van der Giesen, F., Gossens, L., Smith-van der Meijde, P.(2018). NVR consensus document taakherschikking.

Broeder, A. den, & Landewe, R. (2015). Vergelijkbaarheid TNF remmers en plaatsbepaling biosimilar TNF remmers: update 2015. NVR standpunt.

Combe, B., Landewe, R., Daien, C. I., Hua, C., Aletaha, D., Alvaro-Gracia, J. M., . . . van Vollenhoven, R. (2017). 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*, 76(6), 948-959.

Eijk-Hustings, Y. van, Tubergen, A. van, Bostrom, C., Braychenko, E., Buss, B., Felix, J., . . . Eular. (2012). EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 71(1), 13-19.

Eijk-Hustings, Y. van, Ammerlaan, J., Voorneveld-Nieuwenhuis, H., Maat, B., Veldhuizen, C., & Repping-Wuts, H. (2013). Patients' needs and expectations with regard to rheumatology nursing care: results of multicentre focus group interviews. *Ann Rheum Dis*, 72(6), 831-835.

Eijk-Hustings, Y. van (2014). Improving care for patients with rheumatic diseases. Proefschrift Universiteit Maastricht.

Eijk Hustings, Y. van (2017). Reumaverpleegkundigen in actie: onderzoek naar de rol en positionering van gespecialiseerde verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten in de reumatologie in Nederland, Inzet, taken en verantwoordelijkheden. V&VN

EMA. Teksten van de diverse middelen. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/product-information-templates-human>
Datum raadplegen: 30-01-2021.

Farmacotherapeutisch kompas. Preparaatteksten. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/> Datum raadplegen: 30-01-2021.

Kappert, J. D. S., Hoop de I. H., (2019). Beroepsprofiel verpleegkundig specialist. Utrecht: V&VN

Lambregts, J., & Grotendorst, A. (2012). Beroepsprofiel Verpleegkundig Specialist. V&VN 2020 deel 4

Reuma Nederland. Medicijnfolders. <https://reumanederland.nl/medicijnfolders/>
Datum raadplegen: 30-01-2021.

Riel, P. van, Barendsen, B. C., van Croonenborg, J. J., Folmer, H., Formsma, S. A., Hazes, J., Voorneveld- Nieuwenhuis, J. E. (2009). Richtlijn diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. NVR

Riel, P.L.C.M. van ; Blaas, E.W.F.; Bisoendial, R.J.; Hoekstra, M.; Jansen T.L.Th.A; et al. (2020) Medicamenteuze Behandeling van Reumatoïde Artritis. NVR

Schuurmans, M., Lambregts, J., & Grotendorts, A. (2012). Beroepsprofiel verpleegkundige. V&V 2020 deel 3

Smolen, J. S., Landewé, R., Bijlsma, J., Burmester, G., Chatzidionysiou, K., Dougados, M., . . . Van Der Heijde, D. (2017). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), 960-977.

Valk, P.D.L.P.M. van der, Akkerman, O.W.; Bakker, M.; Crevel, R. van; Erkens C.G.M., et al. Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie. NVALT 2019

Bijlage I: Overzichtstabel Medicatie

Middel	Abatacept (Orencia)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius (30 min voor gebruik er uit)
Op reis	2-8 gr Celsius
Toedieningsvorm	Pen, wegwerpspuit, intraveneus
Indicatie	Polyarticulaire JIA vanaf 6 jaar (met mtx) (na falen op dmard en anti tnf), RA (met mtx), PsA (met mtx)
Vaccinatie	Vaccinatierespons bij geïnactiveerde vaccins: kwantitatieve afname van vaccinatierespons op influenzavaccin, pneumokokkenvaccin (PPV) en in geval van tetanustoxoïdrevaccinatie Vaccinatierespons bij levend verzwakte vaccins: contra-indicatie tot minimaal 3 maanden na staken.
Dosering	Subcutaan: 125 mg 1 x per week. Intraveneus: lichaamsgewicht < 60 kg: 500 mg; 60–100 kg: 750 mg; > 100 kg:1000 mg. (Kinderen ≥ 6 jaar: lichaamsgewicht < 75 kg: 10 mg/kg lichaamsgewicht; 75–100 kg: 750 mg; > 100 kg: 1000 mg.) Toedienen als i.v.-infusie gedurende 30 minuten. Na 2 en 4 weken herhalen en daarna elke 4 weken.

Middel	Adalimumab (Amgevita, Hulio, Humira, Hyrimoz, Idacio, Imraldi)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius (30 min voor gebruik er uit)
Op reis	Een enkele Humira, Amgevita, Hulio, Hyrimoz, Idacio en Imraldi voorgevulde spuit mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 25°C gedurende maximaal 14 dagen. De spuit moet worden beschermd tegen licht en worden afgevoerd als deze niet binnen de periode van 14 dagen wordt gebruikt.
Toedieningsvorm	Pen, wegwerpspuit
Indicatie	Amgevita, Hulio, Humira, Hyrimoz, Idacio, Imraldi: RA, spondylitis ankylopoetica, PsA, uveïtis, polyarticulaire JIA tussen 2-17 jaar, enthesitis-gerelateerde artritis vanaf 6 jaar Hulio, Humira, Hyrimoz, Idacio: Juvenile uveïtis anterior
Vaccinatie	Wash out 10 weken voor levend vaccin.
Dosering	40 mg 1 x per 2 weken subcutaan (Kinderen ≥ 2 jaar en 10–30 kg lichaamsgewicht: 20 mg s.c., 1x/2 weken) Bij enthesitis gerelateerde artritis: Kinderen ≥ 6 jaar en 15–30 kg lichaamsgewicht: 20 mg s.c., 1x/2 weken Bij uveïtis: Opbouwschema bij uveïtis oplaaddosis 80 mg, gevolgd door 40 mg 1 x per 2 weken vanaf één week na de oplaaddosis. Kinderen ≥ 2 jaar en < 30 kg lichaamsgewicht: 20 mg s.c. 1x/2 weken. Eventueel 1 week vóór aanvang van de onderhoudsbehandeling een oplaaddosis van 40 mg.

Middel	Anakinra (Kineret)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius (30 min voor gebruik er uit)
Op reis	Voor ambulante gebruik mag Kineret uit de koelkast gehaald worden voor een periode van 12 uur bij temperaturen tot 25 °C, zonder dat de houdbaarheidsdatum wordt overschreden. Aan het eind van deze periode dient het geneesmiddel niet meer in de koelkast te worden gezet en moet het worden vernietigd.
Toedieningsvorm	Wegwerpspuit
Indicatie	Systemische JIA, RA (met mtx), adult -onset Still's disease (AOSD).
Vaccinatie	Contra-indicatie voor levend vaccin (VZV en 2e BMR mogelijk uitgezonderd), wash out 3 maanden.
Dosering	125 mg 1 x per dag Bij < 50 kg lichaamsgewicht begin dosering s.c. 1–2 mg/kg/dag. bij persisterende systemische manifestaties dosering bij kinderen aanpassen tot maximaal 4 mg/kg/dag

Middel	Belimumab (Benlysta)
Bewaren	In de originele verpakking in de koelkast 2-8 gr. Celcius (30 min. voor gebruik eruit)
Op reis	Een enkele voorgevulde pen of spuit kan gedurende een periode van maximaal 12 uur worden bewaard bij een temperatuur tot max. 25 °C. De pen of spuit moet worden beschermd tegen licht en moet worden weggegooid als deze niet wordt gebruikt binnen 12 uur.
Toedieningsvorm	Intraveneus, voorgevulde pen en wegwerpspuit
Indicatie	Volwassen en kinderen vanaf 5 jaar met SLE
Vaccinatie	Contra-indicatie voor levende vaccins (is onbekend, dus zekerheidshalve gecontra-indiceerd) Wash-out periode 6-12 mnd. afhankelijk van IgG
Dosering	Volwassenen en kinderen vanaf 5 jaar: Infuus: 10 mg/kg op dag 0, 14 en 28 gevolgd door toediening 1 x per 4 weken Volwassenen: Subcutaan: 200 mg 1 x per week. Bij overgang van i.v. naar s.c. toediening de eerste s.c. injectie 1 tot 4 weken na de laatste i.v. dosis geven.

Middel	Canakinumab (Ilaris)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius (30 min voor gebruik er uit)
Op reis	Vanwege de kosten niet goed mogelijk, niets beschreven, dus in koelkast 2-8 gr Celcius.
Toedieningsvorm	Wegwerpspuit, ampul, vanwege hoge kosten via thuiszorg of ziekenhuis.
Indicatie	Systemische Juveniele Idiopathische Artritis (SJIA) bij kinderen van ≥ 2 jaar Adult-onset Still's disease jicht (≥3 aanvallen in de afgelopen 12 maanden), andere therapie niet mogelijk.
Vaccinatie	Contra-indicatie voor levende vaccins (VZV en 2e BMR mogelijk uitgezonderd)
Dosering	Kinderen ≥ 2 jaar: Bij een lichaamsgewicht ≥ 7,5 kg: s.c. 4 mg/kg 1x/4 weken. Maximaal 300 mg per keer. Jicht: Dosering: s.c. 150 mg eenmalig, z.n. max. 1 x per 12 weken herhalen.

Middel	Certolizumab pegol (Cimzia)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius (30 min voor gebruik er uit)

Op reis	De voorgevulde spuiten kunnen worden bewaard bij kamertemperatuur (tot 25°C) gedurende één periode van ten hoogste 10 dagen, indien beschermd tegen licht. Aan het einde van deze periode moeten de voorgevulde spuiten worden gebruikt of weggegooid.
Toedieningsvorm	Wegwerpspuit, pen
Indicatie	RA axiale spa, PsA
Vaccinatie	3 maanden wash out voor toediening van levend vaccin
Dosering	Oplaaddosis 400 mg (2 injecties van 200 mg) in week nul, 2 en 4. Onderhoudsdosering 200 mg elke 2 weken subcutaan.

Middel	Etanercept (Benepali, Enbrel, Erelzi)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius (30 min voor gebruik er uit)
Op reis	Enbrel, Benepali en Erelzi kunnen opgeslagen worden bij temperaturen tot maximaal 25°C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. En dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt.
Toedieningsvorm	Wegwerpspuit, pen, poeder voor injectievloeistof
Indicatie	RA, PsA, enthesitis gerelateerde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis, Polyarticulaire JIA vanaf 2 jaar, Artritis psoriatica vanaf 12 jaar
Vaccinatie	1 maand wash out voor toediening levende vaccins
Dosering	50 mg 1 x per week subcutaan of 2 x per week 25 mg. Kinderen ≥ 2 jaar: 0,4 mg/kg (max. 25 mg/dosis) 2x/week met een interval van 3–4 dagen of 0,8 mg/kg (max. 50 mg/dosis) 1x/week

Middel	Golimumab (Simponi)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius (30 min voor gebruik er uit)
Op reis	Niets over beschreven, dus 2-8 gr Celsius.
Toedieningsvorm	Wegwerpspuit, pen
Indicatie	Polyarticulaire JIA (> 40 kg), RA, PsA, Axiale spondylartritis
Vaccinatie	3 maanden wash out voor toediening van levend vaccin
Dosering	50 mg 1 x per maand subcutaan

Middel	Infliximab (Flixabi, Inflectra, Remicade, Remsima, Zessly)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius, infusie
Op reis	Nvt
Toedieningsvorm	Intraveneus, wegwerpspuit, pen
Indicatie	RA, PsA, spondylitis ankylopoetica
Vaccinatie	3 maanden wash out voor toediening van levend vaccin
Dosering	RA: 3 mg/kg lichaamsgewicht als i.v.-infusie over een periode van 2 uur, gevolgd door dezelfde behandeling 2 en 6 weken na de eerste infusie en daarna om de 8 weken. Maximaal 7,5 mg/kg om de 8 weken of 3 mg/kg om de 4 weken. Subcutaan (Remsina): 120 mg s.c. 1 x per 2 weken, te beginnen 4 weken na eerst 2 opstart i.v. infusies (3 mg/kg met 2 weken ertussen) of 8 weken na de laatste i.v. onderhoudsinfusie (3 mg/ kg elke 8 weken) PsA: 5 mg/kg lichaamsgewicht als i.v.-infusie over een periode van 2 uur, gevolgd door dezelfde behandeling 2 en 6 weken na de eerste infusie en daarna om de 8 weken. Spondylitis ankylopoetica: 5 mg/kg als i.v.-infusie over een periode van 2 uur gevolgd door dezelfde behandeling 2 en 6 weken na de eerste infusie, daarna om de 6 tot 8 weken

Middel	Ixekizumab (Taltz)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius (30 min voor gebruik er uit)
Op reis	Taltz kan tot 5 dagen ongekoeld bewaard worden bij een temperatuur beneden 30 °C.
Toedieningsvorm	Wegwerpspuit, pen
Indicatie	PsA
Vaccinatie	3 maanden wash out voor toediening van levend vaccin
Dosering	Begin dosering s.c. 160 mg (twee injecties van 80 mg) in week 0, gevolgd door 80 mg (één injectie) elke 4 weken.

Middel	Rituximab (Mabthera, Rixathon, Truxima)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius Infusie
Op reis	Nvt
Toedieningsvorm	Intraveneus
Indicatie	RA, GPA
Vaccinatie	Griepvaccinatie van 4 weken voor tot tenminste 8 weken na infuus niet wordt toegediend (dit geldt tevens voor de pneumokokken vaccinatie (Pneumovac 24)) *Richtlijn Medicamenteuze behandeling van Reumatoïde Artritis Wash out 6-12 maanden afhankelijk van IgG Het verdient aanbeveling om vaccinaties tegen influenza en pneumococcon bij voorkeur 4 weken vóór de start van Rituximab toe te dienen. (Richtlijn biologicals 2011 NVR)
Dosering	RA Geef voorafgaand aan iedere infusie, premedicatie, bestaande uit een analgeticum/antipyreticum, een antihistaminicum én i.v. 100 mg methylprednisolon; de toediening van methylprednisolon moet afgerond zijn 30 min vóór toediening van rituximab. Aanbevolen dosering (in combinatie met methotrexaat): 500 of 1000 mg i.v., na twee weken gevolgd door een tweede infusie van 500 of 1000 mg i.v., eventueel is er een sneller infusieschema beschikbaar. GCA Geef voorafgaand aan iedere infusie, premedicatie, bestaande uit een analgeticum/antipyreticum, een antihistaminicum én i.v. 100 mg methylprednisolon; de toediening van methylprednisolon moet afgerond zijn 30 min vóór toediening van rituximab. Aanbevolen dosering (in combinatie met methotrexaat): 1000 mg i.v., na twee weken gevolgd door een tweede infusie van 1000 mg i.v.

Middel	Sarilumab (Kevzara)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius (30 min voor gebruik er uit)
Op reis	Niets over beschreven, dus 2-8 gr Celsius.
Toedieningsvorm	Wegwerpspuit, pen
Indicatie	RA
Vaccinatie	Niet beschreven
Dosering	200 mg 1 x per 2 weken subcutaan

Middel	Secukinumab (Cosentyx)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius (30 min voor gebruik er uit)

Op reis	Als het nodig is, mag Cosentyx buiten de koelkast bij kamertemperatuur, beneden 30°C, bewaard worden voor een eenmalige periode van maximaal 4 dagen
Toedieningsvorm	Wegwerpspuit, pen
Indicatie	PsA, spondylitis ankylopoetica
Vaccinatie	3 maanden wash out voor toediening van levend vaccin
Dosering	Oplaaddosis: 150 mg 1x per week subcutaan in week 0, 1, 2, 3 en 4, gevolgd door 150 mg 1x per maand, subcutaan zonodig verhogen naar 300 mg 1x per maand.

Middel	Tocilizumab (Roactemra)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius (30 min voor gebruik er uit)
Op reis	Eenmaal uit de koelkast gehaald, moet RoActemra binnen 8 uur toegediend worden en het mag niet boven de 30°C bewaard worden
Toedieningsvorm	Wegwerpspuit, pen, intraveneus
Indicatie	Systemische JIA, polyarticulaire JIA, RA, reuscelariteritis GCA
Vaccinatie	3 maanden wash out voor toediening van levend vaccin
Dosering	Intraveneus: 8 mg/kg lichaamsgewicht als i.v.-infusie gedurende 1 uur 1x/4 weken, max. 800 mg per infusie.
	Subcutaan: 162 mg 1x/week.
	Kinderen ≥ 1 jaar en lichaamsgewicht ≥ 10 kg:
	Wubcutaan (wegwerpspuit): 162 mg 1x/week bij een lichaamsgewicht van ≥ 30 kg, en 162 mg 1x/2 weken bij een lichaamsgewicht van < 30 kg.
	Kinderen ≥ 2 jaar:
	Intraveneus: 8 mg/kg lichaamsgewicht als i.v.-infusie gedurende 1 uur 1x/2 weken bij een lichaamsgewicht van ≥ 30 kg, en 12 mg/kg lichaamsgewicht 1x/2 weken bij een lichaamsgewicht van < 30 kg. Bij elke toediening de dosis berekenen op basis van het lichaamsgewicht.

Middel	Ustekinumab (Stelara)
Bewaren	In originele verpakking in koelkast 2-8 gr Celcius (30 min voor gebruik er uit)
Op reis	Niets over beschreven, dus 2-8 gr Celsius.
Toedieningsvorm	Wegwerpspuit, pen (intraveneus)
Indicatie	PsA
Vaccinatie	15 weken na staken kan levend verzwakt vaccin worden overwogen.
Dosering	Begin dosering: s.c. 45 mg week 0 en 4 en vervolgens 45 mg elke 12 weken. Lichaamsgewicht > 100 kg: s.c. 90 mg week 0 en 4 en vervolgens 90 mg elke 12 weken.

Bron:

Ema teksten 9/4/2019 per Medicament

Landelijke adviezen voor vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen, RIVM, LCI 2020 versie 1.5

Bijlage II periode tussen switchen van biologicals

Van <-> naar	Wash-out periode
TNF A naar TNF B	Geen
TNF naar rituximab	Geen, tenzij verhoogd infectierisico
TNF naar abatacept	Geen
Rituximab naar abatacept	16 weken
Abatacept naar rituximab	8 weken
Overigen	Onvoldoende data

Bron: NVR doelmatig gebruik van biologicals, standpunt, update 2014

Bijlage III: Patiëntenfolder

Reuma Nederland heeft in overleg met de NVR folders ontwikkeld:

<https://reumanederland.nl/medicijnfolders/>

Bijsluiter en SMPC van de middelen kan men vinden bij de fabrikant. Type als zoekterm op google in: "smpc tekst" en de naam van het middel.

Bijlage IV: Engelstalige brief

Dear Sir,

Above mentioned patient, is suffering from.....

Patient is treated by a rheumatologist at, the Netherlands.

Patient needs to use

- Abatacept 125 mg once in a week
 - Adalimumab 40 mg once in two weeks
 - Anakinra 125 mg once a day
 - Belimumab 200 mg once in a week
 - Certolizumab pegol 200 mg once in two weeks
 - Etanercept 50 mg once in a week
 - Golimumab 50 mg once in four weeks
 - Ixekizumab 80 mg once in four weeks
 - Sarilumab 200 mg once in two weeks
 - Secukinumab 150 mg once in four weeks
 - Tocilizumab 162 mg once in a week
 - Ustekinumab 45 mg once in 3 months
-
- Apremilast
 - Canakinumab
 - Infliximab
 - Rituximab

The patient has an increased risk of infection. Start easily with antibiotics, when necessary. This medication and injection materials needs to be kept in the cabin luggage. The medication cannot withstand the low temperatures in the check-in luggage department. be destroyed by the low temperature in the freight department.

The patient administrates the medication by him/herself.

In case of emergency, please don't hesitate to contact us.

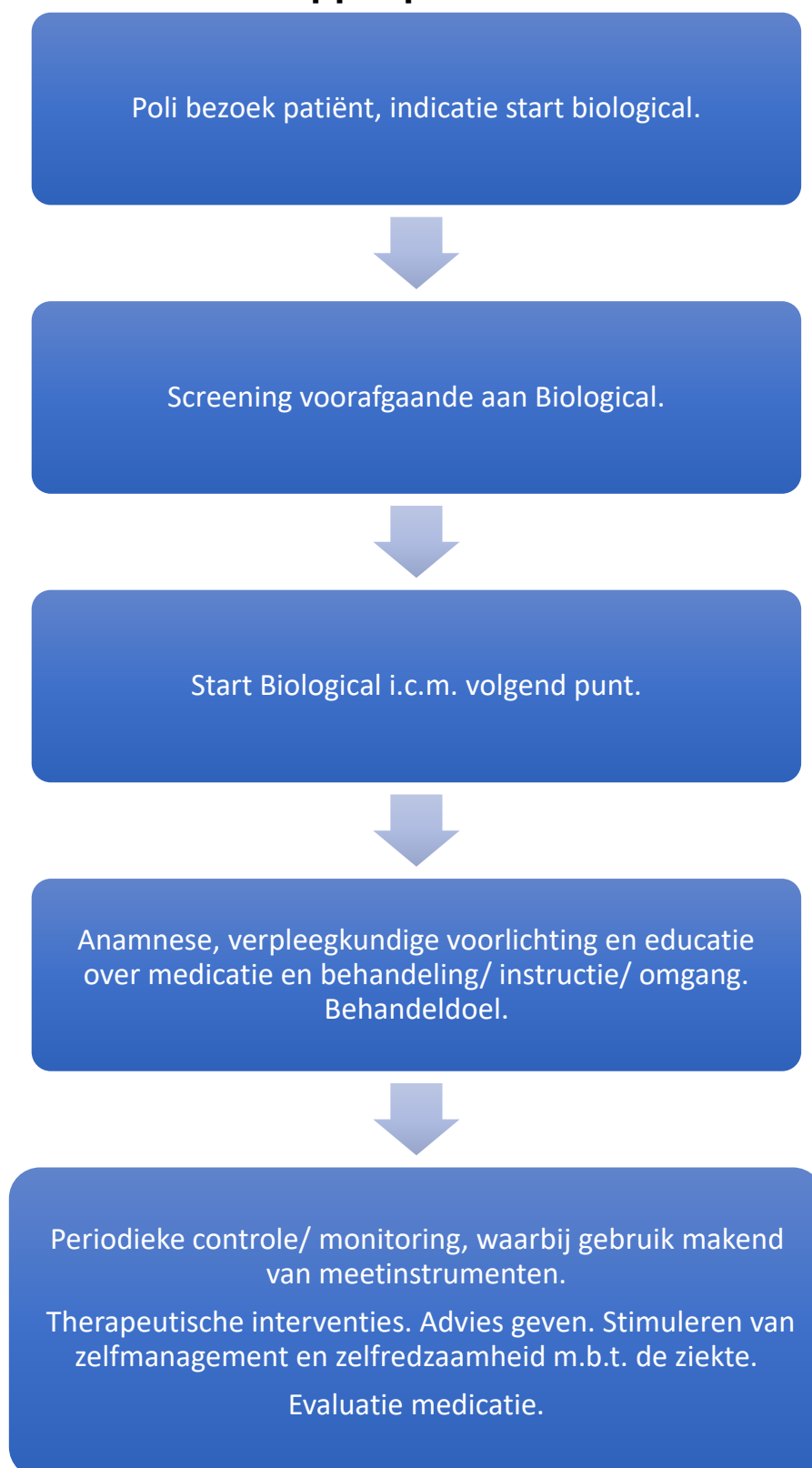
Yours sincerely,

Outpatient clinic rheumatology

Phone +31.....

Email

Bijlage V: Procedure/stappenplan



Bijlage VI: Voorbeeldbrief huisarts

b DMARD/biological

Bovengenoemde patiënt start in het kader van de behandeling van
..... met:

Stofnaam: Merknaam:

Dosering:

Deze behandeling beoogt een duidelijke verbetering van de klinische en laboratorium parameters van ziekteactiviteit binnen 3 maanden.

Infecties

Behandeling met een biological beïnvloedt het immuunsysteem, waardoor een verhoogd risico op (banale en opportunistische infecties bestaat. Daarbij kunnen symptomen van infectie zoals koorts of verhoogd CRP bij sommige biologicals verminderd aanwezig zijn. Ook kunnen infecties afwijkend of ernstiger verlopen.

Veel voorkomende infecties zijn van neus, keel en bovenste luchtwegen, huid, urinewegen, als ook (reactivering van) herpes zoster/herpes simplex.

In geval van koorts of tekenen van infectie is beoordeling noodzakelijk en een goede monitoring gewenst. Tevens dient laagdrempelig antibiotica overwogen te worden. De patient dient contact op te nemen met de behandelend reumatoloog die zal adviseren over het wel of niet staken van de biological. Bij twijfel graag contact opnemen met de dienstdoende reumatoloog.

Operatieve ingrepen

Het advies is om bij kleine ingrepen onder lokale anesthesie de therapie niet aan te passen en bij grotere ingrepen contact op te nemen met de behandelend reumatoloog voor het opstellen van een plan.

Vaccinaties

De griepvaccinatie wordt geadviseerd.

Tijdens deze behandeling mag nooit gevaccineerd worden met levend (verzwakt) vaccin. Als er sprake is van een reis naar het buitenland waarvoor vaccinaties nodig zijn, dient de patiënt dit te overleggen met de reumatoloog.

Zwangerschap

Gebruik tijdens de zwangerschap wordt afgeraden. Derhalve dient de patiënt tijdens het gebruik van deze middelen adequate anticonceptie te gebruiken teneinde zwangerschap te voorkomen. Er is inmiddels onderzoek naar mogelijkheden rondom biologicalgebruik bij zwangerschap. Indien er sprake is van kinderwens bij man of vrouw wordt geadviseerd dit van te voren met de reumatoloog te bespreken, zodat de behandeling eventueel kan worden aangepast.

Overige waarschuwingen (indien van toepassing)

Bij behandeling met TNF alfa remmers zijn o.a. demyeliniserende ziektebeelden (multiple sclerose), ernstig hartfalen (NYHA-klasse III of IV) en maligniteiten, met name maligne lymfomen gemeld. 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.

Door tocilizumab en sarilumab dalen de CRP en BSE deels onafhankelijk van de ziekteactiviteit, waardoor deze laboratorium bepalingen niet goed gebruikt kunnen worden als maat voor het beoordelen van de ernst van de infectie. Voor tocilizumab en sarilumab kan daarnaast het

cholesterolspectrum veranderen. Wij zullen dit na start controleren, maar graag uw aandacht hiervoor bij patiënten met een verhoogd risico op cardio-vasculaire ziekte.

Mocht u nog vragen hebben, dan kunt u contact opnemen met de reumaconsulent op telefoonnummer of met de polikliniek

Bijlage VII: Checklist anamnese

Om een handvat te geven waaruit de anamnese van de verpleegkundige kan bestaan is deze checklist ontworpen:

Voor start van het middel:

- Wat is de geregistreeerde ziekteactiviteitsscore?
- TBC screening (mantoux/quantiferon en X thorax) is verricht?
- Bloedonderzoek is verricht? Hb, trombo's, leuko's/diff, ALAT, kreat, LDL, Mantoux en/of quantiferon, hepatitis B en C serologie (op indicatie). Om een DAS score te berekenen is een BSE aanbevolen.
- (bij latente tuberculose profylactisch anti-tuberculose therapie starten via bestaande procedure in het ziekenhuis)
- Is er de afgelopen tijd sprake geweest van koorts, keelpijn, diarree, huidinfectie (steenpuisten, wonden, blaren), hoesten, benauwdheidsklachten, pijn bij het plassen?
- Is er recent antibiotica gebruikt?
- Is er een operatie of behandeling bij de tandarts in de nabije toekomst?
- Is er een zwangerschapswens?
- Is er sprake van een reis naar het buitenland waarvoor vaccinaties nodig zijn?

Na de voorlichting:

- Patiënt geeft aan de informatie te begrijpen en voldoende kennis te hebben, en kan aangeven hoe hij het middel moet gebruiken, waar hij op moet letten en waar hij terecht kan met vragen.
- Patiënt kan het middel toedienen.
- Patiënt heeft schriftelijke informatie meegekregen over het middel
- Controle afspraak staat gepland
- Huisarts is geïnformeerd

Tip: demopennen en spuiten zijn aan te vragen via de desbetreffende fabrikant.

Bijlage VIII: Meetinstrumenten in de reumatologie

VAS: Visual Analogue Scale om pijn te meten. In de reumatologie ook wel een goed hulpmiddel om naast pijn ook vermoeidheid te meten.

DAS 28/ DAS 28- CRP/ DAS 42 (Disease Activity Score)

CDAI (Clinical Disease Activity Index)/ SDAI (Simplified Disease Activity Index) afgeleid van DAS scores:

De DAS28 is een score voor ziekteactiviteit die deel uitmaakt van een van de vele "DAS"-scores voor reumatoïde artritis. Ze is erg nuttig bij het maken van een objectieve, reproduceerbare en vergelijkbare beoordeling van de activiteit van reumatoïde artritis.

De scores van de 28 gevoelige of gezwollen gewrichten concentreren zich op dezelfde gewrichten (schouders, ellebogen, polsen, metacarpofalangeale gewrichten, proximale interfalangeale gewrichten en de knieën). De score wordt berekend door middel van volgende vergelijking:

$$DAS28=0.56 \times TJC28 + 0.28 \times SJC28 + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times GH$$

<https://www.rheumakit.com/nl/calculators/das28>

BASDAI/ BASFI/ ASDAS.

Meetinstrumenten om ziekteactiviteit te meten bij Spondylartropathieën.

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

6 vragen voor het meten van de ziekteactiviteit.

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

10 vragen om de mate van functionele beperkingen te meten

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

Dit is een verkorte combi van de BASDAI en BASFI.

https://www.meandermc.nl/wps/wcm/connect/www/bba72cc9-1fa7-4baf-a388-4fa4e86490d2/documents%2F24%2F44f58024-2377-4882-8464-2a349b809803%2FDocument.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE.Z18_J168HASOJ0S9FOA017NCLH0054-bba72cc9-1fa7-4baf-a388-4fa4e86490d2-mP-Lozz

<https://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas-calculator/>

HAQ-DI (HAQ/ mini HAQ) (Health Assessment Questionnaire without Disability Index), SF 36 vragenlijst.

Vragenlijsten om het dagelijks functioneren te meten.

CHAQ: Child Health Assessment Questionnaire.

Vragenlijst voor het bepalen van het dagelijks functioneren bij kinderen.

<https://www.meetinstrumentenzorg.nl/>

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Vragenlijst om ziekteactiviteit te meten bij SLE.

https://qxmd.com/calculate/calculator_335/sledai-2k

Bijlage IX: Vragenlijst TBC

Bron: Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie. NVALT 2019

Is er bij u de laatste 6 maanden een thoraxfoto gemaakt?	Ja ↓	Nee/onbekend ↓
	Uitslag opvragen	Thoraxfoto maken
1. Bent u geboren in Nederland?	Ja	Nee/ onbekend
2. Bent u geboren vóór 1960?	Nee	Ja / onbekend
3. Heeft u ooit tuberculose (TBC) of een latente tuberculose-infectie (LTBI) gehad?	Nee	Ja / onbekend
4. Heeft u ooit gedocumenteerd contact gehad met mensen met (open) tuberculose?	Nee	Ja / onbekend
5. Werkt u in de gezondheidszorg of heeft u in de gezondheidszorg gewerkt?	Nee	Ja / onbekend
6. Werkt u (direct en intensief) met risicogroepen voor tuberculose (immigranten, asielzoekers, illegalen, dak- en thuislozen, alcohol- of drugsverslaafden, etc.) of heeft u in het verleden met deze risicogroepen gewerkt?	Nee	Ja / onbekend
7. Behoort of behoorde u zelf tot een risicogroep voor tuberculose (dak- of thuisloos, alcohol- of drugsverslaafd, verblijf in buitenlandse gevangenis)?	Nee	Ja / onbekend
8. Heeft u langer dan 3 maanden gereisd of gewoond in landen waar meer 50/100.000 tuberculosepatiënten voorkomen (zie algemene landenlijst)?	Nee	Ja / onbekend
	Indien alle vragen met 'groen' zijn beantwoord: Er is een zeer laag risico op tuberculose of LTBI. Er kan gestart worden met immuunsuppressieve medicatie zonder Mantoux en/of IGRA test of consult bij tuberculose-deskundige.*	Indien minstens 1 vraag met 'geel' beantwoord: Mogelijk risico op tuberculose of LTBI: Verwijs de patiënt door naar een tuberculose-deskundige (meestal longarts, internist-infectioloog of tuberculose-arts GGD) ter verdere beoordeling. Er kan nog niet gestart worden met immuunsuppressieve medicatie.

* Bespreek met de patiënt dat een risico op een tuberculose-infectie niet waarschijnlijk is maar nooit kan worden uitgesloten. Onbegrepen klachten die bij (long)tuberculose kunnen passen (hoest, koorts, nachtzweeten, gewichtsverlies), maar ook onbegrepen klachten buiten de longen moeten aan de behandelaar worden gemeld. Leg tevens uit dat wanneer nieuw risico is gelopen, dit doorgegeven wordt aan de behandeld arts. IGRA: Interferon gamma release assay (Quantiferon Plus of T-SPOT®.TB); THT (Mantoux): Tuberculine Huidtest (volgens de methode van Mantoux).