

IMMUNOSUPPRESSIVA IN DE NEUROLOGIE

auteurs:

M. Engelen
J. de Gans
A. v.d. Kooi
I.N. van Schaik
A. Seeber
M. Vermeulen
M. de Visser

datum verschijnen: juli 1994

datum laatste wijziging: mei 2009

Inleiding

De gegevens in dit protocol zijn ontleend aan de meest recente literatuur. Hierna is getracht standaardisatie te bereiken in de behandeling van verschillende aandoeningen. Indien besloten wordt tot behandeling: dan in de genoemde doseringen en volgens onderstaande schema's. Vanaf een prednisolon dosering ≥ 40 mg/dag kan worden overwogen tweemaal per dag te doseren.

Algemene voorzorgsmaatregelen.

Voor start immunosuppressieve therapie potentiële infectie haarden uitsluiten:

- urinekweek
- eventueel sputumkweek
- virusserologie
- X-Thorax
- Indien vroeger verblijf in de tropen of eosinofilie: faeces onderzoeken op amoeben en Strongyloides

Tijdens immunosuppressieve therapie:

- bij temperatuur > 38 C: bloedkweken (3 x)
- urine-kweek
- kweken van verdachte foci (sputum, huiddefect)
- virusblok (serologie, urine, keelwat, buffy coat)
- ook bij onverdachte fys. diagnostiek X-Thorax

Ziektebeelden:

[Acute disseminated encephalomyelitis](#)

[Arteriitis temporalis \(reuscel arteriitis\)](#)

[M. Behçet](#)

[Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie](#)

[Churg-Strauss syndroom](#)

[Dermatomyositis](#)

[Guillain-Barré Syndroom](#)

[Geïsoleerde cerebrale vasculitis](#)

[Hortonse neuralgie](#)

[Leucocytoclastische vasculitis \(hypersensitivity vasculitis; cutane vasculitis\)](#)

[Multifocale motore neuropathie](#)

[Multipele sclerose](#)

[Myasthenia gravis en LEMS](#)

[Polymyalgia rheumatica](#)

[Polymyositis en dermatomyositis](#)

[Reuscel-arteriitis](#)

[Neurosarcoïdose](#)

[Systemische vasculitis \(PAN; microscopische polyangiitis, niet te classificeren vasculitiden\)](#)

[Systemische lupus erythematosus met neurologische en/of neuropsychiatrische symptomen](#)

[Takayasu's arteriitis](#)

Bijlagen:

Schema's:

[Schema 1 \(prednison\)](#)

[Schema 2 \(methylprednisolon\)](#)

[Schema 3 \(prednison/cyclofosdamide\)](#)

Medicamenten:

[Azathioprine](#)

[Ciclosporine](#)

[Cyclofosfamide](#)

[NSAID's](#)

[IVIG](#)

[Corticosteroiden \(stootkuur\)](#)

[Corticosteroiden \(onderhoudsbehandeling\)](#)

[Methotrexaat](#)

[Thalidomide](#)

Acute disseminated encephalomyelitis

- I. Methylprednisolon i.v. (3-5 dgn 1 gram/dg) gevolgd door prednisolon (afbouwen in 3-6 weken) – [schema 2](#).
- II. [IVIg](#)
- III. plasmaferese
- IV. mitoxantrone (zie protocol MS: therapie)/[cyclofosfamide](#) per os

Er zijn geen randomized controlled trials. De behandeling bij ADEM is gestoeld op de behandeling van MS. Er is klasse I bewijs voor de effectiviteit van plasmaferese bij levensbedreigende demyelinisatie (is niet gelijk aan ADEM), van ADEM zijn er case-series beschreven. Adviezen berusten op expert opinion.

Literatuur

Acute Disseminated encephalomyelitis. Marchioni E, Tavazzi E, Minoli L, et al. Curr Infect Dis Rep 2008; 10 (4): 307-14.

Post Infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. J Infection 2009 in press
Acute Disseminated encephalomyelitis. An Update. Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al. Arch Neurol 2005; 62: 1673-80.

Acute Disseminated encephalomyelitis. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J et al. Neurology 2007'68: S23-S36.

Arteriitis temporalis (reuscel arteriitis)

- I. A. Prednisolon starten met 40 mg/dag p.o., zie [schema 1](#). Zodra de symptomen onder controle zijn en de BSE < 30 mm/uur is , uitsluipen volgens [schema 1](#).
Bij exacerbatie tijdens uitsluipen dosis verdubbelen, zonodig terug naar begin dosis (klasse 1b).

B. Start ascal 100 mg dd na afname van temporalisbiopt plus protonenpomp remmer (klasse 3).¹

Overweeg de dagdosis te verdelen over 2 x dd. (effectiever, doch ook meer toxisch). Zodra de symptomen onder controle zijn, over naar 1 x dd gedurende 4 weken . Daarna uitsluipen volgens schema 1, mede op geleide van BSE.

- II. Bij risico-patiënten (DM, osteoporose, etc.) of 2^{de} recidief tijdens uitsluipen prednisolon ICC rheumatoloog; prednisolon plus [MTX](#) (0.15 – 0.25 mg/kg/week)

NB Bij oog-symptomen overleg oogarts; overweeg bij recent visusverlies methylprednisolon 1 g/dag gedurende 3 dagen of/gevolgd door prednisolon 1 mg/kg gedurende 4 weken. Zodra de symptomen onder controle zijn en de BSE < 30 mm/uur is , uitsluipen volgens [schema 1](#).

Er zijn geen RCTs over de behandeling met prednisolon, wel bestaan RCTs over verschillende behandelingschema's met prednisolon, ook i.c.m. andere immunosuppressiva.

G Nesher, Y Berkun, M Mates et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. Arthritis Rheum 2004; 50: 1332-37

N Pipitone and C Salvarani. Improving therapeutic options for patients with giant cell arteritis. Curr Opin Rheumatol 2008; 20:17-22.

C Salvarani, F Cantini, GG Hunder. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. Lancet 2008; 372: 234-45.

M. Behçet

I. Therapie van menig(oencephal)itis:

- Methylprednisolon i.v. 1 g/d gedurende 3 tot 7 dagen, gevolgd door prednisolon p.o. 1 mg/kg/d, uitsluipen volgens [schema 1](#)
- Is dit onvoldoende of is er sprake van een exacerbatie (tijdens het uitsluipen) voeg [MTX](#) (7.5-12.5 mg/week) of [azathioprine](#) (2.5 mg/kg/dag) aan de behandeling toe (iom reumatoloog).
- Is dit onvoldoende overweeg behandeling met TNF-alfa-antagonist (iom reumatoloog)

II. Therapie van cerebrale veneuze trombose (CVT):

- Bij parenchymale NBD zie protocol CVT
- Bij non-parenchymale/vasculaire NBD therapie van vasculitis (zie beneden) plus therapie van CVT (zie protocol CVT)

III. Therapie van vasculitis/aneurysmata (iom reumatoloog):

- Prednisolon volgens [schema 2](#) plus [cyclofosfamide](#) 2 mg/kg dd p.o. gedurende drie maanden. Daarna over op [azathioprine](#) 2 mg/kg/dag; continueren t/m minstens 1 jaar na bereiken van remissie.
- Indien na 3 maanden nog activiteit overweeg [MTX](#) 10 mg/week p.o., z.n.geleidelijk ophogen tot maximaal 1x/week 30 mg, plus Foliumzuur 5 mg/week 24 uur na MTX
- Alternatief (iom reumatoloog): thalidomide (bij vrouwen onder effectieve contraceptie)

P.M. Bekende aneurysmata van de pulmonale vaten vormen contra-indicatie voor sintromititis!

P.M. [Ciclosporine](#) A dat eerste keuze middel is voor de behandeling van ernstige BD-uveitis is neurotoxisch,

Criteria voor de diagnose: Lancet Neurol 2009; 8: 192-2004

De behandeling van neurologische verschijnselen bij de ziekte van Behçet (NBD) berust op kennis van bewijsklasse 3 en 4!

A Al-Araji and DP Kidd. Neuro-Behcet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. Lancet Neurol 2009; 8: 192-204

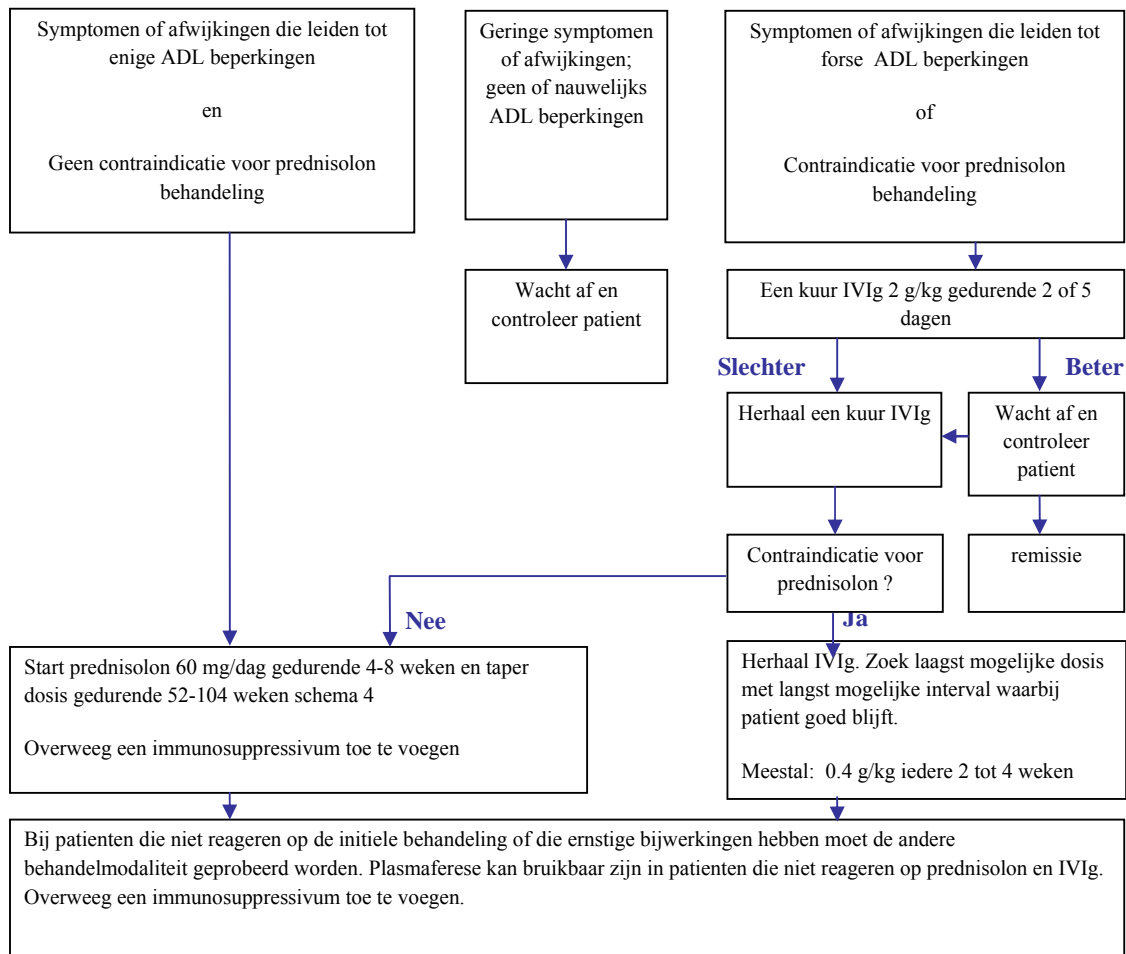
G Hatemi et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1656-62

G Tomasson, PA Monach and PA Merkel. Thromboembolic disease in vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2009; 21: 41-46

A Saenz et al: Pharmacotherapy for Behcet's syndrome (Review). The Cochrane Library 2009, issue 2

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie

- I. Dexamethason 40 mg /dag gedurende 4 dagen in week 1, 4, 7, 11, 15, en 19 (klasse 4).
- II. Prednisolon als enige therapie: gebruik [schema 1](#). Bij exacerbatie tijdens uitsluipen dosis verdubbelen met een maximum van 60 mg/dag (klasse 2)
- III. [Intraveneus Immunoglobuline](#) 2g/kg gedurende 2 of 5 dagen, indien een snel effect gewenst is of er op voorhand complicaties te verwachten zijn van langdurige prednisolon behandeling. Na deze inductie zal vaak onderhoudsbehandeling nodig zijn. Gemiddeld is er 0,4 g/kg nodig in één gift elke 2 tot 4 weken. Hoeveelheid en frequentie zullen getitreerd moeten worden naar de individuele behoefte (klasse 1; geldt voor inductie en onderhoud).
- IV. Prednisolon als vervolg therapie op IVIg: gebruik [schema 1](#), maar start in week 6.
- V. Als corticosteroïden en IVIg niet effectief zijn kan plasmaferese overwogen worden
- VI. [Azathioprine](#) (Imuran), zie schema. Overweeg gelijktijdig met prednisolon starten (klasse 4). Het veronderstelde corticosteroïd sparend effect is niet bewezen!



Literatuur

Hughes RAC, Bouche P, Cornblath DR, Evers E, Hadden RDM, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard JD, Sommer C, Van den Berg PYK, Van Doorn PA, van Schaik IN. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol. 2006;13:326-32.

Churg-Strauss syndroom

- I. Methylprednisolon volgens [schema 2](#).
- II. Bij neurologische symptomen of bij onvoldoende respons op methylprednisolon [cyclofosfamide](#) 2 mg/kg dd p.o. gedurende 3 maanden. Daarna over op [azathioprine](#) 2 mg/kg.dag tot 1 jaar na het bereiken van remissie

Literatuur

Pagnou C, Guilpain P, Guillevain L. Churg-Strauss Syndrome. Curr Opin Rheumatol 2007; 19: 25 – 32.

Polymyositis en Dermatomyositis

- I. A. Dexamethason pulse therapie met 40 mg/dag gedurende 4 achtereenvolgende dagen met intervallen van 28 dagen.

OF

B. Prednison (1-1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag per os gedurende vier tot zes weken, gevolgd door zeer geleidelijke dosisreductie over de duur van ongeveer een jaar (klasse 4).
- II. Bij terugval na aanvankelijk goed herstel opnieuw instellen van de eerste behandeling of een combinatie van de eerste behandeling met een immunosuppressivum ([azathioprine](#), [methotrexaat](#)) (klasse 4). Eventuele bijwerkingen bepalen mede of een onderhoudsdosering prednison ter voorkoming van terugval kan worden voorgeschreven.
- III. Bij falen van de behandeling met prednison wordt een andere behandeling ingesteld of toegevoegd. Van andere middelen is geen of een gering gunstig effect aangetoond, terwijl er frequent significante bijwerkingen optreden. Met [methotrexaat](#) per os (tot 25 mg/week) en [azathioprine](#) (tot 3 mg/kg/dg) is de meeste ervaring opgedaan. [IVIg](#) kan een kortdurend gunstig effect hebben bij sommige patiënten met DM (klasse 3).

Doseringen

Prednison: gebruik [schema 1](#), echter beginnen met 1-1,5 mg/kg/dag van week 1 t/m 6 in 1-3 doses per os, daarna doseringsschema volgen.

Azathioprine: 2 mg/kg/dag, maximaal tot 3 mg/kg/dag in drie doses per os. Beginnen met 1 mg/kg/dag. (klasse 4).

Methotrexaat: tot 30 mg per week. Beginnen met 7,5 mg ineens eenmaal per week of 3 x 1 tablet van 2,5 mg met intervallen van 12 uur eenmaal per week; dosering zo nodig verhogen na zes weken met 2,5 mg. Op dagen dat geen MTX wordt gebruikt: foliumzuur suppleren 1-2 mg/dg (klasse 4).

Cyclofosfamide: 2 mg/kg/dag oraal in combinatie met prednison of intraveneus 0,5 tot 1 g per m² in 150 ml fysiologisch zout in 60 minuten, zesmaal met tussenpozen van vier weken.

Immunoglobulinen: 0,4 g/kg op vijf achtereenvolgende dagen per intraveneus infuus (klasse 3). Zorg voor ruime diurese.

NB: Bij DM hoeft de aangedane huid bescherming tegen zonlicht. Behandeling met hydroxychloroquine vormt de initiële behandeling van niet-ernstige amyopathische DM. De behandeling van ernstige amyopathische DM verschilt niet van die bij DM.

PM. Bij uitblijven van een positief effect op het gebruik van prednison dient heroverweging van de diagnose plaats te vinden.

Literatuur

Richtlijn Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis. Nederlandse Vereniging voor Neurologie en ISNO. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2005.

Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusion as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.

De Visser M, Van de Vlekkert Hoogendijk JE, De Haan RH, Algra A, Van der Tweel I, Van der Pol WL, Uijtendaal EV. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in subacute inflammatory myopathies: A randomised clinical trial. *Neuromusc Disord* 2008;18:833 (Proceedings to WMS congres, Newcastle 2008).

Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:824-9.

Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:67-71.

Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992;326:1380-4.

Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, Studynkova J, Kafkova J, Bartunkova J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:95-102.

Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis: a randomised crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998;41:392-9.

Guillain-Barré Syndroom

[Intraveneus Immunoglobuline](#) 0,4g/kg/dag gedurende 5 dagen (klasse 1).

Plasmaferese kan overwogen worden als alternatief; is even effectief maar in de regel veel lastiger toe te passen (klasse 1).

Literatuur

Richard ACH, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009*

Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, 2009*

Geïsoleerde cerebrale vasculitis

Methylprednisolon i.v. ([schema 2](#)), vervolg prednisolon schema 1, beginnen in maand 10 en direct [cyclofosfamide](#) bijgeven volgens schema. Na 3-6 maanden cyclofosfamide vervangen door [azathioprine](#), [MTX](#) of mycofenolaat mofetil.

Er zijn geen randomized controlled trials. Adviezen berusten op expert opinion.

Literatuur

Central nervous system vasculitis. Hajj-Ali R and Calabrese LH. Curr opin Rheumatol 21: 10-18.

Primary angiitis of the central nervous system. Molloy ES, Hajj-Ali RA. Curr Treat options neurol 2007; 9 (3): 169-75.

Hortonse neuralgie

Prednisolon 60 mg/dag, gedurende 5 dagen

Literatuur

Rozen TD. Trigeminal autonomic cephalalgias. Neurol Clin 2009; 27(2): 537-56.

Multifocale motore neuropathie

- I. Intraveneus Immunoglobuline 2g/kg gedurende 2 of 5 dagen (inductie: klasse 1), daarna onderhoudsdosering en toedieningsfrequentie op geleide van het klinisch beeld (alleen case series beschikbaar).

Als alternatief voor IVIg onderhoudstherapie kan subcutane Ig geprobeerd worden. De dosis IVIg moet ten minste 1:1 omgezet worden naar de subcutane dosis. Soms is subcutaan meer Ig nodig om iemand klinisch stabiel te houden.

- II. Indien hiermee geen goed resultaat wordt bereikt kan cyclofosfamide, cyclosporine, azathioprine, of rituximab geprobeerd worden. In case series met kleine aantallen patiënten zijn deze middelen effectief gebleken. Toxiciteit maakt cyclofosfamide overigens een weinig aantrekkelijk middel.

Literatuur

van Schaik IN, Bouche P, Illa I, Leger JM, Van den Bergh P, Cornblath DR, Evers EM, Hadden RD, Hughes RA, Koski CL, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol. 2006;13:802-8.

Elovaara I, Apostolski P, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sørensen N, Udd B. The EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol 2008;15:893-908.

Multipele sclerose

Zie protocol MS: therapie.

Myasthenia gravis en Lambert-Eaton myastheen syndroom

Zie protocol MG en LEMS (herzien december 2008).

Polymyalgia rheumatica

- I. Prednisolon starten met 20 mg/dag p.o. Zodra de symptomen onder controle zijn

en de BSE/CRP daalt, uitsluipen volgens [schema 1](#). Bij exacerbatie tijdens uitsluipen dosis verdubbelen, zonodig terug naar begindosis.

- II. Bij aanhoudende klachten dosis verhogen naar 30 mg/dag p.o. Zodra de symptomen onder controle zijn en de BSE/CRP daalt, uitsluipen volgens [schema 1](#).

PM: Bij onvoldoende/uitblijvend effect heroverweeg diagnose.

Literatuur

C Salvarani, F Cantini, GG Hunder. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. Lancet 2008; 372: 234-45.

Sarcoidose

- I. Prednisolon 1 mg/kg/dag p.o. tot maximaal 80 mg/dag, gedurende 6-8 weken; uitsluipen volgens [schema 1](#). Deze behandeling kan vooraf worden gegaan door intraveneus methylprednisolon, 1000 mg per dag gedurende 3 dagen.
- II. Bij klinische exacerbatie **tijdens uitsluipen prednisolon**, verdubbel de dosis en bouw versneld af (< 2 mnd) af tot laatst effectieve dosis prednisolon. Streef naar laagst mogelijke dosis prednisolon en overweeg toevoegen van [methotrexaat](#) of [azathioprine](#).
- III. Bij klinische exacerbatie **na behandeling**: herstart de prednisolon afhankelijk van eerdere response en tolerantie met bijv. 0.5 mg per kg per dag. Onderhoudsdosering van tussen 5 en 15 mg/dag prednison gedurende één jaar handhaven. Streven naar een zo laag mogelijke onderhoudsdosering prednison.

Systemische vasculitis (PAN, niet te classificeren vasculitiden)

Prednisolon volgens [schema 1](#) samen met [cyclofosfamide](#) 2mg/kg.dag p.o. gedurende 3 maanden als inductietherapie. Daarna onderhoudstherapie in de vorm van [azathioprine](#) 2 mg/kg.dag tot minstens 1 jaar na bereiken van remissie.

NB: Bij hepatitis B of C geassocieerde PAN overleg met reumatologie

Literatuur:

Burns TM, Schaublin GA, Dyck PJB. Vasculitic neuropathies. Neurol Clin 2007; 25: 89 – 113.

Systemische lupus erythematosus met neurologische en/of neuropsychiatrische symptomen

- I. Methylprednisolon 1 g/dag gedurende 3 dagen gevolgd door prednison 1 mg/kg/dag vanaf dag 4 gedurende 3 maanden

EN

[Cyclofosfamide](#) 0.75 g/m²/maand i.v. gedurende 1 jaar, gevolgd door 0.75 g/m² elke 3 maanden gedurende 1 jaar.

(klasse 1)

II. Methylprednisolon volgens [schema 2](#)

Literatuur

Barile-Fabris L, Aziza-Andraca R, Olguin-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in SLE. Ann Rheum Dis 2005; 64: 620-625.

Trevisani VFM, Castro AA, Fereira Neves Neto JJFNN, et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in SLE. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006(2), art no CD002265.

Takayasu's arteriitis

- I. Prednison 1 mg/kg/dag (met een maximum van 100 mg/dag) eventueel verdeeld over 2 doses/dag, gedurende drie maanden. Bij klinische respons z.s.m. naar 1 xdd dosering en in 2-3 maanden overzetten naar een: 1 mg/kg/dag alterneren met 0 mg/kg/dag. Vervolgens uitsluipen volgens [schema 1](#). Bij flare-up terug naar startdosis en langzamer uitsluipen
- II. Blijft vanaf het begin de ziekte actief of ondanks langzamer uitsluipen wederom actieve ziekte: [MTX](#) toevoegen, dosering 1x/week 10 tot max 30 mg p.o.; 2^o keus: [cyclofosfamide](#) oraal toevoegen (2 mg/kg/dd, gedurende maximaal 3 maanden). In een case studie met patiënten die niet op bovenstaande therapie reageerden zijn tumor necrose factor-alfa (TNF-alfa) remmers (bv. infliximab) gegeven met wisselend succes.

Bijlagen:

Schema 1 uitsluit prednisolon

Starten met p.o. 1 mg/kg/dag, afgerond naar dichtsbijzijnde 10-voud.
Maximaal 100 mg/dag

MAAND	DOSIS (MG/DAG)
--------------	-----------------------

1	100
2	90
3	80
4	70
5	60
6	50
7	40
8	30
9	25
10	20
11	20
12	15
13	15
14	10
15	10
16	7,5
17	7,5
18	5
19	5
20	4
21	4
22	3
23	3
24	2
25	2
26	1
27	1
28	0

Schema 2 methylprednisolon stootkuren

Methylprednisolon i.v. 1 gram op:

Week	Dag
week 1	1, 2, 3
week 3	15, 16, 17
week 7	43, 44, 45

Op dag 1 tegelijk start prednisolon p.o.:

Week	Dosering prednisolon p.o.
week 1-23	1 x dd 20 mg
week 24-28	1 x dd 15 mg
week 29-52	1 x dd 10 mg
week 53 e.v.	Prednisolon uitsluipen op geleide van kliniek

Schema 3 specieel schema prednisolon/cyclofosfamide iv

week 1-4 prednisolon 1 mg/kg/dd
cyclofosfamide 750 mg/m i.v. eenmalig

week 5-8 prednisolon 0,75 mg/kg/dd
cyclofosfamide 750 mg/m i.v. eenmalig

week 9-12 prednisolon 0,50 mg/kg/dd
cyclofosfamide 750 mg/m i.v. eenmalig

week 13-20 prednisolon per 4 weken 5 mg omlaag
cyclofosfamide 750 mg/m eenmaal/4 weken i.v.

week 21-104 prednisolon per 4 weken met 5 mg omlaag tot 10 mg/dd
cyclofosfamide 750 mg/m eenmaal/3 maanden i.v.

week 105-208 prednisolon 10 mg/dd

week 108-208 azathioprine 2 mg/kg/dd

Cyclofosfamide i.v. wordt dus alleen gegeven op de volgende tijdstippen:
maand 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18 en 21. Hierbij geen Mesna nodig.

Azathioprine (Imuran)

Belangrijke contraindicaties

- Leverfunctiestoornissen
- Anemie, leukopenie, thrombopenie tenzij t.g.v autoimmuunziekte
- Relatief: Zwangerschap, kindervwens

Belangrijke interacties

- Allopurinol: Dosering azathioprine reduceren tot ¼
- Trimethoprim: myelosuppressief effect

Belangrijke bijwerkingen

- Gastrointestinale klachten, leverfunctiestoornissen, leuko- en thrombopenie.
- Zelden anemie, pancytopenie, pancreatitis, hepatische veno-occlusieve ziekte, allergische reactie, interstitiële pneumonitis.

Voorschrijven (Tablet à 50 mg of 25mg (“mitis”))

- Folder met patientinformatie geven en bespreken

- Startdosis 50 mg 1 dd 1, na 2 weken bij gebleken tolerantie 1 dd 2, einddosis 2 mg/kg.dag, incidenteel op geleide effect ophogen tot 2,5 mg/kg.dag

Labcontroles

Labcontrole na 1 week, bij stabiele bevindingen tot 8 weken iedere 2 weken en daarna in afnemende frequentie. Controleer hierbij Hb L diff Thromb AF ALAT.

Dosisaanpassing bij labafwijkingen:

- Dosis halveren indien:
 - leuco's < 3 x 10⁹/l, granulo's < 1 x 10⁹/l en/of thrombo's < 100 x 10⁹/l
- Stop azathioprine indien:
 - leuco's < 2 x 10⁹/l, granulo's < 0.5 x 10⁹/l en/of thrombo's < 50 x 10⁹/l
 - leverenzymen stijgen naar > 3 x de normaalwaarde

Ciclosporine

Belangrijke contraïndicaties:

- Hypertensie
- Nierfunctiestoornis
- Premaligne en maligne afwijkingen
- Zwangerschap en kinderwens

Belangrijke interacties

- NSAIDs (via nierfunctie), grapefruit, ketoconazol, erythromycine, doxycycline, orale anticonceptiva, propafon, verapamil en diltiazem verhogen spiegels (Meest via remming P450).
- Sint Janskruid, Carbamazepine, fenytoïne, metamizol, rifampicine, nafcilline en i.v. sulfadimidine en trimethoprim verlagen de spiegel (Meest via inductie P450).
- Colchicine en Lovastatine verhogen kans op spiertoxiciteit

Belangrijke bijwerkingen *Naar begin*

- Nefrotoxiciteit (30%). Is reversibel mits tijdige aanpassing dosis
- Jicht
- hirsutisme (25%) Hypertensie (15%) gingiva-hyperplasie (8%)
- leverfunctiestoornissen, gastrointestinale klachten, jeuk, moeheid
- Minder frequent: tremor, paraesthesieën, hoofdpijn, hyperkaliëmie, pancreatitis

Voorschrijven (Caps à 25 mg en 100 mg)

- Tevoren lipiden en 2x kreatinine bepalen
- Folder met patientinformatie geven en bespreken
- Startdosis bij artritis: 2,5 mg/kg,dag per os in 2 giften. Bij onvoldoende effect na 6 weken iedere 4 weken ophogen met 25% tot maximaal 5 mg/kg.dag.
- Indien na 3 maanden onvoldoende effect stop of combineren met methotrexaat.
- Bij remissie na 3 maanden geleidelijk à 2 maanden 0,5 mg/kg,dag verminderen

Controles

- Gedurende 3 maanden 1x/2 weken controle tensie, kreatinine en kalium, daarna bij stabiele instelling in afnemende frequentie.
 - Als kreat >30% stijgt dosis 50% reduceren.
 - Als kreat na 1 maand niet normaliseert naar uitgangswaarde stoppen.

- Controleer na 1 maand ook het lipidenspectrum en leverfuncties, daarna incidenteel.
- Als bijwerking, ineffectiviteit of twijfel aan therapietrouw kunnen dalspiegels worden bepaald 12 uur na inname.

NSAID's

Beleid algemeen:

- Indien mogelijk pijnbestrijding met alleen paracetamol. Indien hiervan onvoldoende effect te verwachten is, b.v. bij artritis, NSAID voorschrijven in laagst mogelijke dosering.
- Bij voorkeur geen NSAID bij nierfunctiestoornis,
- Bij zwangerschap of kinderwens: zie protocol medicatie & zwangerschap / kinderwens.
- Ulcusprofylaxe geven op indicatie; indien geen indicatie tot profylaxe conventionele NSAIDs in de laagst effectieve dosering, b.v.
 - Ibuprofen (Brufen) 2 x dd 800 mg
 - Naproxen (Naprosyne) 2 x dd 250 mg
 - Diclofenac (Voltaren) 2 x dd 75 mg (retard)
 - Meloxicam 1 x 15 mg

NSAID bij nierfunctiestoornis

- Bij voorkeur geen NSAID
- Bij lichte nierfunctiestoornis en ontbreken van andere therapie-optie is eerste keus sulindac (Clinoril) 2 x dd 200 mg. Nierfunctie zorgvuldig controleren!

Ulcusprofylaxe

Indicatie tot profylaxe:

- Leeftijd boven 65 jaar
- voorgeschiedenis met ulcus of complicatie daarvan

Overweeg profylaxe bij:

- Leeftijd 60-65 jaar
- Gebruik anticoagulantia of acetylsalicylzuur
- Ernstige invaliderende reumatoïde artritis
- Hartfalen, diabetes *of ernstige co-morbiditeit*
- Hoge dosering NSAID
- Corticosteroiden
- Gebruik selectieve serotonine re-uptake inhibitors (SSRIs)
B.v.: citalopram (Cipramil) fluvoxamine (Fevarin) fluoxetine (Prozac)
paroxetine (Seroxat) sertraline (Zolof) venlafaxine (Efexor)

Keuze (Qua effectiviteit onderling weinig verschillen):

- Conventioneel NSAID met protonpomremmer
b.v. omeprazol 1 dd 20 mg
pantoprazol 1 dd 20-40 mg
- COX-2 selectief NSAID:
b.v. Celecoxib 100 mg 2 dd 1

Etoricoxib 60 mg 1 dd 1
Misoprostol (400 – 800 microgram/dag)
NB Misoprostol niet in zwangerschap i.v.m. risico op abortus!
Gezien de onduidelijkheid t.a.v. cardiovasculaire risico's van de COX-2 selectieve NSAIDs heeft de optie Conventioneel NSAID met protonpomremmer de voorkeur.

Schema Intraveneus immunoglobuline (IVIG)

Voorzorgsmaatregelen

Eventuele vaccinatie met verzwakt levend virus dient tot ten minste 3 maanden na behandeling te worden uitgesteld.

Geen IVIg toedienen binnen 2 weken na vaccinatie of revaccineren na 3 maanden rekening houden met doserings schema bij neiging tot decompensatio cordis ivm de volumebelasting.

Controles

eenmalig IgA spiegel (immunoelectroforese), nierfunctie

Interacties

de immunorespons op bepaalde vaccins (mn mazelen, bof, rubella) kan worden verzwakt

Belangrijke bijwerkingen

Passagère hoofdpijn, rugpijn, misselijkheid, eczeem, erythema multiforme. Bij toedienen aan patiënten met een actieve infectie kan een algeheel gevoel van malaise ontstaan met koortspieken. Bij pre-existent nierlijden kan een passagère creatinine stijging optreden, acute nierinsufficiëntie bij mixed cryoglobulinemie, anafylactische reacties, coombs-positieve hemolytische anemie, passagère leucopenie, verhoogde plasma/bloed viscositeit waardoor trombo-embolische complicaties, aseptische meningitis.

Contraindicaties

IgA-deficienties (relatief), eerdere atypische reacties na toediening van bloedproducten

Prednison (kortdurende stootkuur)

Voorzorgsmaatregelen

Geen

Controles

Tijdens de kuur glucose, electrolyten en bloeddruk controleren

Interacties

Tijdens therapie is de behoefte aan insuline of orale antidiabetica verhoogd, gelijktijdig gebruik van salicylzuurderivaten moet worden vermeden, zeker bij een bestaande hypoprotrombinemie.

Belangrijke bijwerkingen

Na snelle i.v. toediening van hoge doses (>0,5 g in minder dan 10 min) zijn hartaritmieën, circulatoire collaps en hartstilstand gemeld

Contraindicaties

Zie onder 'andere schema's'

Prednison (andere schema's)

Voorzorgsmaatregelen

Voor, tijdens en na stress-situaties (bv trauma, operatie, ziekte) moet de dosering worden verhoogd. Aangezien volledig herstel van de bijnierfunctie na een langdurige volledige suppressie een jaar in beslag kan nemen, geldt dit ook na beëindiging van de therapie. Overigens veroorzaakt corticosteroid therapie om de dag geen bijnier-suppressie indien de dosis niet hoger is dan 60 mg/48 uur. Na langdurige therapie kan stoppen een corticosteroidonhoudingssyndroom veroorzaken (koorts, myalgie, artralgie en malaise). Dosisverlaging dient altijd geleidelijk te geschieden, zie schema's. Overweeg ranitidine bij bekende maagproblematiek; antacida interferen veel met andere medicatie en zijn derhalve niet eerste keus. Dosering naar beneden aanpassen bij hypothyreoidie en cirrose
cave: corticosteroiden maskeren infecties en verlagen de weerstand

Controles

Tijdens begin van de therapie regelmatig glucose, electrolyten en bloeddruk controleren; hierna in afnemende frequentie, mede afhankelijk van de bevindingen. Bij gelijktijdig gebruik met kaliumuitdrijvende diuretica regelmatig kalium bepalen.

Interacties

De werking wordt verminderd door fenytoïne, barbituraten, efedine, rifampicine
gelijktijdig gebruik van salicylzuurderivaten moet worden vermeden, zeker bij een bestaande hypoprotrombinemie tijdens therapie is de behoefte aan insuline of orale antidiabetica verhoogd bij toediening van geïnactiveerde vaccins wordt de verwachte serum antistofreactie mogelijk niet verkregen

Belangrijke bijwerkingen

Vocht en electrolyten: natrium- en vochtretentie, hypertentie, decompensatio cordis, K⁺-verlies, hypokaliëmie, alkalose, verhoogde Ca²⁺ uitscheiding

Bewegingsapparaat: spierzwakte, -atrofie, steroidmyopathie, osteoporose, compressie# vd vertebrae, aseptische botnecrose van humerus en femurkoppen, spontane # van pijpbeenderen, peesruptuur

Tractus digestivus: ulcus pepticum, maagperforatie/bloeding, pancreatitis, opgezette buik, ulceratieve oesophagitis, misselijkheid, toegenomen eetlust

Huid: vertraagde wondgenezing, dunne broze huid, petechiae, ecchymosen, erythem, transpiratie, branderig of tintelend gevoel, acne, allergische dermatitis, urticaria, angio-oedeem

Neurologisch: insulten, intracraniele drukverhoging met papiloedeem, vertigo, hoofdpijn

Endocrien: menstruatiestoornissen, cushing syndroom, groeistoornissen (kinderen), secundaire hypofyse en bijnierschors, verlaagde koolhydraattolerantie, manifest worden van latente diabetes mellitus

Oog: cataract, glaucoom, exophthalmus, secundaire ooginfecties door virussen of schimmels

Metabolisme: negatieve stikstofbalans door eiwit afbraak

Psychiatrisch: depressie, psychose

Diverse overgevoeligheidsreacties: trombo-embolie, gewichtstoename, malaise, afhankelijkheid (psychisch en fysiologisch)

Contraindicaties

Acute infectieuze processen m.n. virus infecties en systemische schimmelinfecties,

tropische worminfecties, tuberculose (actief), bekende overgevoeligheid, tijdens toediening van levend virusvaccin, herpes simplex oculi, borstvoeding
Relatief: tuberculose latent (behandelen i.o.m. longarts), hypertensie, osteoporose nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, ulcus in de anamnese, specifieke colitis ulcerosa, dreigende perforatie, abces of andere pyogene infectie, diverticulitis, verse darmanastomose psychiatrische voorgeschiedenis, zwangerschap

Methotrexaat

Opstarten methotrexaat

- Check contraïndicaties:

Relatief: Pulmonale problemen (m.n. COPD) in voorgeschiedenis i.v.m. grotere kans op interstitiële pneumonitis (1-3)

Niet geven bij kreatinine klaring < 40 ml/min

Hepatitis, levercirrhose, anemie, leukopenie, thrombopenie

Zwangerschap en kindervens

Interacties: trimethoprim, ketoprofen (Oscorel®, Orudis®) niet geven. Wees voorzichtig met combinatie MTX, NSAID en diuretica; verder geen klinisch relevante interactie met NSAIDs

- X-Thorax vooraf indien niet eerder gemaakt
- Geef folder met patiëntinformatie en bespreek goede anticonceptie
niet combineren met trimethoprim
alcohol max. 1 à 2 glazen dd
geen levende vaccins (gele koorts); verder alles incl. griepvaccin toegestaan
- Dosering: tablet 2,5 mg en 10 mg
Start 7,5-15 mg/week, mede op geleide van effect stapsgewijs iedere 2-4 weken ophogen tot maximaal 25 mg/week.
Bij kreatinine klaring 40-70 ml/min MTX-dosis halveren.
Bijgeven foliumzuur 5 mg 1x/week 24 uur na laatste gift MTX
Overweeg MTX s.c. bij gastrointestinale intolerantie of onvoldoende effect.

Controles:

- Bloedcontroles gedurende eerste 6 weken eenmaal per 2 weken, daarna in afnemende frequentie tot eenmaal per 4 maanden: Hb, Leuco, Thromb, kreatinine, ALAT, AF
NB: ALAT & ASAT: tot 3 x bovengrens normaalwaarde acceptabel.
- Bij methotrexaat subcutaan voorschrijven in medicator met in opmerkingenveld “kant-en-klaar spuitjes, maximaal volume 1,5 ml”.
- Bij chirurgie MTX niet staken
- Geen levende vaccins (gele koorts); verder alles incl. griepvaccin toegestaan

Belangrijke bijwerkingen

- Gastrointestinale klachten, stomatitis, nodulosis, CZS effecten, cytopenie,
- Zelden: pneumonitis, levercirrhose, nefritis, MTX-osteopathie

Thalidomide

Belangrijke contraïndicaties

- Zwangerschap, kinderwens, lactatie
- Perifere neuropathie
- Voorzichtig bij leverfalen, cardiovasculaire ziekte, constipatie, epilepsie

NB: Cave medicatie die interfereert met effect van anticonceptiva

Belangrijke bijwerkingen

- Sensibele axonale polyneuropathie (15-40 %; dosis-afhankelijk), evt. irreversibel, geeft pijnlijke paresthesieën in voeten & handen met bij onderzoek sokvormige hypesthesie, proximale spierzwakte en hyporeflexie.
- Slaperigheid (38%), hoofdpijn (13%), koorts (20%), huiduitslag (21%), diarree (15%), misselijk (13%), lymfadenopathie (9%), oral candida (8%), bradycardie orthostase e.v.a.
- Leukopenie (20%) anemie (9%), verhoging ASAT (8%)

Belangrijke interacties

- Mogelijk groter risico op ernstige infectie i.c.m. Anakinra

Controles

- Leuko + diff, Hb, Thrombo, ASAT, op indicatie zwangerschapstest.
- Maandelijks anamnese en lichamelijk onderzoek voor tekenen neuropathie. Elk half jaar EMG (SNAP van N suralis, medianus en ulnaris volgens protocol)

Voorschrijven (Capsule à 50 mg)

- Voor start overleg binnen KIR groep over indicatie en alternatieven
- Bespreek met patient bijwerkingen en teratogeniciteit. Vooraf dient patiente minstens 4 weken goede anticonceptie te gebruiken, mannen dienen een condoom te gebruiken als hun seksuele partner premenopauzaal is (onvoldoende data). Niet gebruiken tijdens lactatie.
- Vooraf met interval van 2 weken 2 x EMG (SNAP van N suralis, medianus en ulnaris volgens protocol); daarna elk half jaar herhalen.
- Bij Behcet 100-400 mg dd 1 uur na avondmaal
- Stoppen bij:
 - o paresthesieën
 - o SNAP > 40 % verminderd t.o.v. uitgangswaarde
 - o Neutrofielen < $0,75 \cdot 10^9 / l$

NB Bij staken nog 4 weken effectieve anticonceptie continueren!

cyclofosfamide (oraal of intraveneus)

Voorschrijven

Contra-indicaties: Actieve infectie, beenmergdepressie, ernstige blaasaandoeningen, obstructie uretra

Interacties: i.c.m. allopurinol of hydrochloorthiazide meer beenmergtoxiciteit.

Voorzorgen

- Streef naar diurese 3 liter/dag i.v.m. effect toxische metabolieten op blaas. Bij orale therapie: tabletten in de ochtend innemen en blaaslediging voor de nacht.
- Bij M. Wegener PCP profylaxe starten
- Na start behandeling elke 2 weken labcontrole (Hb, Leucodiff, Trombo, ASAT/ALAT, kreat, γ -GT, AF). Beenmergdepressie volgt 1-2 weken na

toediening cyclofosfamide

- Bij macroscopische hematurie (risico op hemorrhagische cystitis) tot nader order behandeling staken. Overweeg verwijzing uroloog.
- Voor invloed cyclofosfamide op fertiliteit: [Gonadale toxiciteit en cryopreservatie](#)

Gonadale toxiciteit en cryopreservatie

Bij de man

Indien verwachte cumulatieve dosering cyclofosfamide >100mg/kg bedraagt:

- Verwijzing fertiliteitslaboratorium (poli A1) voor cryopreservatie spermatozyten.

Meer informatie en aanvraagformulieren op:

<http://www.fertiliteitslaboratorium.nl/index.php?main=1&sub=3&lang=ned>

- Cryopreservatie spermatozyten:
 - Sperma afgifte kan vaak op dezelfde dag als aanvraag
 - Patiënt dient een negatieve uitslag voor HIV, HBV, HCV en HTLV te hebben. Indien nodig kan het sperma in quarantaine worden gezet.
 - Kosten: ong. 400 euro, waarbij vergoeding afhankelijk van type verzekering

Bij de vrouw

Overweeg, zeker bij verwachte cumulatieve dosering cyclofosfamide >200mg/kg:

- Vrouw: advies anticonceptiva tijdens en tot 3 maanden na beëindigen therapie
- Cryopreservatie oöcyten op termijn mogelijk in AMC; in Groningen bestaat mogelijkheid tot invriezen ovariumweefsel.
- IVF procedure (spoed is mogelijk): schrijf ICC gericht aan Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde (CVV) en overleg met consulent (*58171). Volledige procedure duurt ongeveer 2 maanden.

Cyclofosfamide (Endoxan®) intraveneus:

- Zes maanden 1 keer per maand 1 infuus Cyclofosfamide. Zie indicatie voor duur en additionele behandeling.

• Initiële dosis 750 mg/m^2 lichaamsoppervlak (m^2) = $\sqrt{\frac{\text{langte (cm)} \times \text{gewicht (kg)}}{3600}}$ met een maximum van 1500 mg bij mannen en 1350 mg bij vrouwen, in combinatie met prednisolon (zie indicatie). Initiële dosering naar 500 mg/m² indien renale klaring < 40 ml/min of indien patiënt ouder dan 70 jaar.

- Vervolginfusies verminderen met 250 mg/m² BSA indien na eerste infuus Leukocyten < 3,0 x 10⁹/L en/of neutrofielen < 1,0 x 10⁹/L.
- Cumulatieve dosering cyclofosfamide bij voorkeur lager dan 20 gram i.v.m. risico op maligniteit.

Cyclofosfamide (Endoxan®) oraal (tablet is 50 mg):

- 2 mg/kg per dag; maximaal 200 mg bij mannen, 150 mg bij vrouwen per dag. Dosis verlagen naar 1,5 mg/kg/dd als renale klaring < 50 ml/min, verlagen naar 1 mg/kg als klaring < 15 ml/min. Voorzichtig bij patiënten > 70 jaar. (zie dosis)
- Zie indicatie voor duur en additionele behandeling.
- Stop cyclofosfamide indien (a) Leukocyten < 3,0 x 10⁹/L, (b) Neutrofielen < 1,0 x 10⁹/L, (c) Trombocyten < 100 x 10⁹/L of (d) bij snelle daling. Effect ijlt 10-14 dagen na. Na normalisatie van het celtal Cyclofosfamide hervatten in oorspronkelijke dosering verminderd met 25 mg/dag.

Bijwerkingen

- Frequent: misselijkheid en braken. Minder frequent: anorexie, diarree, obstipatie, stomatitis, reversibele alopecia, pigmentverkleuring huid/slijmvliezen.
- Beenmergdepressie (1-2 weken na toediening daling leukocyten / trombocyten)
- Hemorragische cystitis; ontwikkeling secundaire tumoren
- Bij hoge cumulatieve dosering risico op irreversibele aspermie / oligospermie en irreversibele amenorroe ga naar gonadale toxiciteit en cryopreservatie

Vaccinaties

Bij cytostatica in algemeen is toediening levend verzwakt vaccin (BMR, gele koorts, varicella zoster, tyfus, BCG) gecontraïndiceerd tot 3 maanden na staken behandeling. Voor aanvullend vaccinatie advies: ICC medisch spreekuur tropen.