


Inhoud

1. Farmacologische eigenschappen TNF-α-remmers.....	6
1. 1. Werkingmechanisme.....	6
1. 2. Indicaties	8
1. 3. Biosimilars	9
1. 4. Dosis en posologie.....	9
1. 4. 1. Adalimumab (Humira®).....	10
1. 4. 2. ertolizumab (Cimzia®)	11
1. 4. 3. Etanercept (Enbrel®).....	12
1. 4. 4. Golimumab (Simponi®)	13
1. 5. Farmacokinetiek en –dynamiek.....	15
1. 6. Belangrijkste interacties	15
1. 6. 1. Gelijktijdig gebruik van MTX, glucocorticosteroiden en NSAID.....	15
1. 7. Contra-indicaties	16
1. 8. Nierinsufficiëntie.....	16
1. 9. Zwangerschap en borstvoeding	16
2. Opstart van TNF-α-remmers	17
2. 1. Controle voor opstart	17
2. 1. 1. Tuberculose (TBC)	17
2. 1. 2. Maligniteit	17
2. 1. 3. Conventionele therapie.....	17
2. 1. 4. Vaccinatie	18
2. 2. Terugbetaling.....	18
3. Farmaceutische zorg bij TNF-α-remmers	19
3. 1. Therapietrouw.....	19
3. 2. Bewaaromstandigheden en reizen	20
 Injectietechniek.....	21
4. 1. Bijwerkingen.....	22
3. 1. 1. Boodschap voor patiënt.....	24



7. 1. Infecties	25
7. 2. Onderbreken van de behandeling of niet?	25
7. 3. Vaccinatie	27
7. 3. 1. Geïnactiveerde vaccins.....	27
7. 3. 2. Geactiveerde vaccins.....	27
7. 3. 3. Vaccinatie tegen gele koorts	27
2. 1. Wat te doen bij een vergeten dosis of overdosering van TNF- α -remmers.....	27
3. Begeleiding van de patiënt.....	30
3. 1. Goed geneesmiddelen gebruik (GGG) – opstart nieuwe medicatie	30
3. 2. Goed geneesmiddelen gebruik (GGG) – therapietrouw	31
3. 3. Risk Minimalization Activities (RMA)	31
3. 4. Patient Support Programs (PSP) en services	31
3. 5. Patiënten organisaties.....	31
4. Bibliografie	32



Voorwoord

Auto-immuunziekten ontstaan doordat het immuunsysteem lichaamseigen cellen en stoffen als lichaamsvreemd ziet. Het lichaam gaat dan antistoffen tegen de eigen weefsels vormen. Concrete gegevens over het juiste aantal patiënten in België zijn niet voorhanden, ook al omdat er vermoedelijk een aantal mensen zijn bij wie de juiste diagnose nog niet gesteld werd; het is immers gekend dat er bij verschillende (reumatische) ontstekingsziekten een vrij lang interval kan zijn tussen het ogenblik van de eerste symptomen en de uiteindelijke diagnose. Er zijn dus enkel schattingen (1).



Schatting aantal patiënten in België:

Ziekte van Crohn 15.000	Reumatoïde Artritis (RA) 69.000
Colitis Ulcerosa 10.000	Psoriatische Artritis (PsA) 21.000
Psoriasis 300.000	Spondylitis Ankylosans (SA) 25.000

Tumor necrose factor alfa inhibitoren (TNF- α -remmers) zijn biologische geneesmiddelen of *biologicals* die immuno-modulerend werken en gebruikt kunnen worden in de behandeling van deze diverse auto-immuun aandoeningen. In België worden momenteel zo'n 23.000 patiënten behandeld met deze TNF- α -remmers, waarvan 60% in Vlaanderen (1) en het aandeel in de uitgaven van de ziekteverzekering is aanzienlijk, met drie TNF- α -remmers in de top 25. Op plaats 1 en 2 vinden we adalimumab (Humira®) en etanercept (Enbrel®) terug en op plaats 22 golimumab (Simponi®), met respectievelijke uitgaven in 2015 van € 130 miljoen, € 72 miljoen en € 22 miljoen (2). Daarnaast is ook nog certolizumab (Cimzia®) beschikbaar via de openbare apotheek. Recent is er ook de biosimilar Benepali® (etanercept) op de markt. Deze vijf TNF- α -remmers worden subcutaan toegediend. Infliximab (Inflixtra®, Remicade®, Remsima®) wordt exclusief toegediend in het ziekenhuis via een infuus.

TNF- α -remmers worden enkel door bepaalde erkende specialisten (dermatologen, gastroenterologen en reumatologen sinds kort ook oftalmologen) voorgeschreven, maar deze geneesmiddelen worden wel exclusief afgeleverd via de openbare apotheek en gebruikt door ambulante patiënten. Deze geneesmiddelen hebben een zeer goede effectiviteit, maar vertegenwoordigen een zware kost voor de maatschappij en de therapietrouw is essentieel om het effect, vastgesteld in klinische studies, ook in de dagelijkse praktijk waar te nemen.

Met deze gids willen wij officina-apothekers een praktisch handvat aanreiken om de patiënt beter te kunnen informeren en te begeleiden bij het veilig en verantwoord geneesmiddelengebruik van TNF- α -remmers.

Dankwoord

Het initiatief om deze praktijkgerichte gids te ontwikkelen werd genomen door IPSA in het kader van de APINTO workshops en werd uitgewerkt door Meduca, in samenwerking met verschillende collega apothekers en experts.

Daarom wensen we de volgende personen expliciet te bedanken die deze praktische gids hebben nagekeken op feitelijke onnauwkeurigheden:

- Apr. Silas Rydant (auteur)
- Apr. Anneleen Robberechts (medewerker Meduca)
- Apr. Florence Van Kerckhoven (medewerker Meduca)
- Dr. Apr. Sara Desmaele (Lector Erasmushogeschool Brussel)
- Prof. Dr. Filip van den Bosch (Universitair Ziekenhuis Gent)
- Erwin Bruninx (Medical advisor Inflammation and Immunology Pfizer)
- Stephane Houwer (Medical advisor Rheumatology AbbVie)



Uitgave september 2017, 1e druk

DISCLAIMER

Niets uit deze uitgave mag zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever worden openbaar gemaakt of veeleenvoudigd, waaronder begrepen het reproduceren door middel van druk, off set, fotokopie of microfilm of in enige digitale, elektronische, optische of andere vorm of (en dit geldt zo nodig in aanvulling op het auteursrecht) het reproduceren (i) ten behoeve van een onderneming, organisatie of instelling of (ii) voor eigen oefening, studie of gebruik welk(e) niet strikt privé van aard is of (iii) voor het overnemen in enig dag-, nieuws- of weekblad of tijdschrift (al of niet in digitale vorm of online) of in een RTV-uitzending. IPSA, noch de deelnemende farmaceutische bedrijven of andere experts die hebben meegewerkt aan deze uitgave kunnen aansprakelijk gesteld worden voor fouten bij de aflevering van eender welk geneesmiddel. Deze gids vervangt ook geenszins het advies van de behandelende arts.

1. Farmacologische eigenschappen TNF- α -remmers

TNF- α -remmers behoren tot de groep van de *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs), geneesmiddelen die in staat zijn om te interfereren met het onderliggend immunologisch ziekteproces van een aantal immuun-gemedieerde inflammatoire ziekten (IMID); ze kunnen een positief effect hebben op de symptomen en de progressie van gewrichtsschade, maar ook op de levenskwaliteit (o.a. vermogen om te werken en invaliditeit). DMARDs bestaan uit verschillende klassen geneesmiddelen, gebaseerd op hun chemische en biologische werking.

1.1. Werkingsmechanisme

Tumor necrose factor alfa (TNF- α) is een boodschapper eiwit (proteïne) dat een belangrijke rol speelt bij een aantal immunologische processen, waaronder de afweer tegen infecties. Tijdens een infectie verschijnt er meer TNF- α in het bloed waardoor de activiteit van het afweersysteem toeneemt. Om onduidelijke redenen kunnen sommige mensen in verschillende delen van hun lichaam voortdurend te veel TNF- α aanmaken. Dit kan leiden tot verschillende immuun-gemedieerde inflammatoire ziekten (IMID) met chronische ontsteking, pijn en weefselbeschadiging tot gevolg. De TNF- α -remmers (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab en infliximab) zijn biologische, immunomodulerende geneesmiddelen of *biologicals* die de effecten van TNF- α blokkeren en hierdoor ontstekingen, veroorzaakt door immuun-gemedieerde inflammatoire ziekten, verminderen.

Type DMARD	Afkorting	Moleculen
Conventionele synthetische DMARDs	csDMARDs	Methotrexate (MTX) Sulfasalazine Chloroquine en hydrochloroquine Leflunomide
Biologische DMARDs	bDMARDs	<u>Tumor Necrose Factor inhibitoren (TNF-α-remmers)</u> Adalimumab, Certolizumab, Etanercept Golimumab, Infliximab <u>T-cell costimulatie inhibitor</u> Abatacept <u>Anti B-cel</u> Rituximab <u>Interleukine-1 (IL1) inhibitor</u> Anakinra ¹ <u>Interleukine-6 (IL6) inhibitor</u> Tocilizumab, Sarilumab ² <u>Interleukine-7 (IL7) inhibitor</u> Secukinumab <u>Interleukine-12/23 (IL12/23) inhibitor</u> Ustekinumab
Targeted synthetic DMARDs	tsDMARDs	<u>Janus kinase (JAK) inhibitoren³</u> Tofacitinib, Baricitinib <u>Fosfodiësterase-4 (FDE) inhibitor</u> apremilast

Tabel 1: Overzicht subklassen DMARDs, beschikbaar op de Belgische markt

¹ Anakinra is niet terugbetaald in België en wordt dus niet voorgeschreven.

² Wordt binnenkort verwacht.

³ Nog niet terugbetaald op moment van druk.

1. 2. Indicaties

De TNF- α -remmers zijn geïndiceerd voor verschillende IMID en hebben een verschillende posologie, dosering of toedieningsschema (3) (4) (5) (6). De terugbetaling hangt af van verschillende voorwaarden (cf. opstart hoofdstuk 2).

Indicatie	certolizumab Cimzia®	etanercept Enbrel®	adalimumab Humira®	golimumab Simponi®	infliximab (Remicade®, Rem- sma® en Inflectra®)
<u>Reumatologie</u>					
Spondylitis Ankylosans (SA)	V	V	V	V	V
Reumatoïde Artritis (RA)	V	V	V	V	V
Niet radiografische axiale spondyloartritis (nr-axSpA)	V	V	V		
Psoriatische artritis (PsA)	V	V	V	V	V
Juveniele psoriatische artritis (jPsA)		V	V	V	
Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (jeugdreuma – pJIA)		V	V		V ¹
Enthesitis gerelateerde juveniele artritis (ERA)		V	V		
<u>Gastro-enterologie</u>					
Ziekte van Crohn (CD)			V		V
Juveniele ziekte van Crohn (JCr)			V		V
Colitis ulcerosa (CU)			V	V	V
Juveniele colitis ulcerosa (jCU)					V
<u>Dermatologie</u>					
Psoriasis (Pso)		V	V		V
Pediatrische psoriasis (PPso)		V	V		
Hidratenitis suppurativa (HS)			V		
<u>Oftalmologie</u>					
Uveïtis			V		

Tabel 2: Indicaties van TNF- α -remmers (3) (4) (5) (6)

¹ Boven de 40 kg.

1. 3. Biosimilars

De *switch* van een TNF- α -remmers naar een *biosimilar* kent grote controverse gezien de commerciële belangen. Recente studies tonen echter aan dat er op basis van gelijkwaardigheid geen grote problemen te verwachten zijn indien er een *switch* is

Toch stelt men vast dat er bij 15% van de patiënten wel bijwerkingen worden vastgesteld, maar men schrijft dit grotendeels toe aan een psychologisch effect, waarbij patiënten gewaarwordingen ondervinden en deze aan de *switch* toewijzen, zonder dat dit echt zo is. Men noemt dit een *nocebo* effect. Er zijn beginnende data die aantonen dat dit effect kan verminderd worden door correcte informatie aan de patiënt te verstrekken.

Dus als de voorschrijver wenst te *switchen*, is het cruciaal dit te bespreken met de patiënt en kan men de gunstige data van de studies aanhalen en bespreken met patiënt. De voorschrijver moet de klinische evolutie goed opvolgen en het is belangrijk om eenzelfde boodschap te brengen naar de patiënt vanuit alle gezondheidsverstrekkers (7) (8).

Er is momenteel één *biosimilar* op de Belgische markt, Benepali® (etanercept).

1. 4. Dosis en posologie

Niet elke TNF- α -remmer heeft dezelfde dosis en posologie. Adalimumab, certolizumab en golimumab kunnen eveneens een startdosis hebben om daarna over te schakelen op een onderhoudsdosis. De onderhoudsdosis hangt onder meer af van de indicatie waarvoor de TNF- α -remmer wordt gebruikt en ook andere parameters zoals lichaamsoppervlakte, leeftijd, klinische respons of gewicht kunnen een invloed hebben op de onderhoudsdosis.

TIP VOOR APOTHEKER

- Zorg er steeds voor dat u de indicatie kent waarvoor de TNF- α -remmer gebruikt wordt
- Controleer bij de patiënt of de TNF- α -remmer goed opgestart is en de patiënt dit begrepen heeft
- Ondersteun de patiënt door een correct medicatieschema op te maken

1. 4. 1. Adalimumab (Humira®)



Kinderen en jongeren tot 18 jaar		
Indicatie	Startdosis	Onderhoudsdosis
JIA	Geen startdosis nodig	De dosis wordt berekend in functie van de lichaamsoppervlakte (24 mg/m ²) eenmaal per twee weken: <ul style="list-style-type: none">• 2 tot 4 jaar: maximale enkele dosis van 20 mg*• 4 tem 12 jaar: maximale enkele dosis van 40 mg*• >13 jaar: 40 mg eenmaal per twee weken, ongeacht de lichaamsoppervlakte.
EA (>6 jaar)		De dosis wordt berekend in functie van de lichaamsoppervlakte (24 mg/m ²) eenmaal per twee weken met een maximale enkele dosis van 40 mg.*
JCR (>6 jaar en >40 kg)		80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg in week 2 en 40 mg eenmaal per twee weken. ^{1,2} Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden overwogen wanneer een patiënt in week 12 nog geen respons vertoont.
JCR (>6 jaar en <40 kg)		40 mg in week 0, gevolgd door 20 mg in week 2 en 20 mg eenmaal per twee weken. ^{3,4}
JPP (>4 jaar)		De aanbevolen dosis is 0,8 mg per kilogram lichaamsgewicht (tot een maximum van 40 mg per dosering) die subcutaan toegediend wordt. De eerste twee doses worden eens per week toegediend en de volgende doses eenmaal per twee weken.

*Het injectievolume (flacon) wordt bepaald op basis van de lengte en het gewicht van de patiënt (zie tabel SmPC).

Volwassenen (>18 jaar)		
Indicatie	Startdosis	Onderhoudsdosis
RA, SA, PsA, nr-axSpA ⁵	Geen startdosis nodig	40 mg om de 2 weken ⁶
HS,	160 mg op dag 1 ⁷ , gevolgd door 80 mg op dag 15	40 mg per week vanaf week 4 ⁵
UC	160 mg op dag 1 ⁷ , gevolgd door 80 mg op dag 15	40 mg per twee weken vanaf week 4
PP	80 mg op dag 1 ⁸	40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis ⁸ .
Crohn ⁹	80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg in week 2	40 mg eenmaal per twee weken

1. 4. 2. Certolizumab (Cimzia®)

Indicatie	Startdosis	Onderhoudsdosis
RA, SA, PsA, nr-axSpA	400 mg op week 0, 2 en 4 (twee dosissen van 200 mg)	200 mg om de 2 weken of 400 mg om de 4 weken ¹⁰

1. 4. 3. Etanercept (Enbrel®)

Indicatie	Startdosis	Onderhoudsdosis
Volwassenen (>18 jaar)		
RA, SA, PsA, nr-axSpA, PP	Geen startdosis nodig	50 mg per week (25 mg tweemaal per week of éénmaal per week 50 mg) ¹¹
Kinderen en jongeren tot 18 jaar <i>De geschikte dosis en de frequentie van de dosering voor het kind of de adolescent zal variëren afhankelijk van het lichaamsgewicht en de aandoening.</i>		
JIA (>2 jaar), EA (>12 jaar), PsA (>12 jaar)	Geen startdosis nodig	0,4 mg per kg lichaamsgewicht (tot max. van 25 mg) tweemaal per week of eenmaal per week 0,8 mg per kg lichaamsgewicht (tot max van 50 mg).
PP (>6 jaar)	Geen startdosis nodig	0,8 mg per kg lichaamsgewicht (tot max van 50 mg), eenmaal per week. Wanneer na 12 weken geen effect bereikt op de toestand van het kind kan de behandeling stopgezet worden.

1. 4. 4. Golimumab (Simponi®)

Indicatie	Startdosis	Onderhoudsdosis
Volwassenen (> 18 jaar)		
RA, SA, PsA	Geen startdosis nodig	50 mg, eenmaal per maand ^{12,13}
UC	200 mg (4 voorgevulde pennen), gevolgd door 100 mg (2 voorgevulde pennen) 2 weken later	>80 kg: 100 mg, vier weken na de laatste behandeling, daarna maandelijks <80 kg: 50 mg, vier weken na de laatste behandeling, daarna maandelijks
Kinderen tot en met 18 jaar		
JIA	Geen startdosis nodig	50 mg eenmaal per maand ¹²

Tabel 2: dosering en posologie van de TNF- α -remmers.



- 1 Enkel in geval van RA en PsA en indien klinische respons bevestigd is
- 2 In geval van PP mag ook gedurende maximaal 12 weken 50 mg tweemaal per week gegeven worden, gevolgd door 25 mg tweemaal per week of 50 mg eenmaal per week.
- 3 De klinische respons moet normaal binnen 12 weken behandeling worden bereikt. Het vervolgen van de therapie in patiënten die in deze periode nog niet reageren op het geneesmiddel, dient heroverwogen te worden.
- 4 In RA, bij gebruik in monotherapie is een dosisescalatie naar wekelijks mogelijk bij afname in respons
- 5 Toedieningen van 40 mg op één dag of 2 toedieningen van 40 mg op één dag, gevolgd door 2 toedieningen van 40 mg de volgende dag
- 6 Als een patiënt na 16 weken behandeling niet gereageerd heeft, dient voortzetting van de therapie zorgvuldig te worden heroverwogen. Na 16 weken kunnen patiënten die onvoldoende reageren baat hebben bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar 40 mg wekelijks. Bij patiënten met onvoldoende respons op Humira dienen de voordelen en risico's van voortgezette wekelijkse behandeling met Humira zorgvuldig te worden afgewogen nadat de doseringsfrequentie is verhoogd (zie rubriek 5.1). Als de respons voldoende is bij een hogere doseringsfrequentie, kan de dosering vervolgens weer naar 40 mg eenmaal per twee weken verlaagd worden.
- 7 Indien er een snellere respons op de therapie nodig is, kan het schema 160 mg in week 0 (dosis kan worden toegediend als vier injecties op één dag of als twee injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen), 80 mg in week 2 worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico van bijwerkingen hoger is gedurende de inductie.
- 8 Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan het schema 160 mg in week 0 (dosis kan worden toegediend als vier injecties op één dag of als twee injecties op één dag op twee opeenvolgende dagen), 80 mg in week 2 worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt.
- 9 Mogelijke dosisescalatie naar wekelijks bij verminderd effect
- 10 Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan het schema 80 mg in week 0 (dosis kan worden toegediend als twee injecties op één dag), 40 mg in week 2 worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt.
- 11 Sommige patiënten die onvoldoende respons ervaren, kunnen baat hebben bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar elke week 20 mg Humira
- 12 Overleg met de arts is noodzakelijk vooraleer de vierde toediening plaatsvindt
- 13 Weegt de patiënt meer dan 100 kg, dan kan de dosis verhoogd worden tot 100 mg, eenmaal per maand

1. 5. Farmacokinetiek en –dynamiek

Geneesmiddel	Plasmapijk na...	Biologische beschikbaarheid	T $\frac{1}{2}$
Adalimumab (Humira®)	... ~5 dagen	~64%	~14 dagen
Certolizumab (Cimzia®)	... 54 – 121 u	~80%	~14 dagen
Etanercept (Enbrel®)	... 2 dagen	~76%	~70 u
Golimumab (Simponi®)	... 2-6 dagen	~51%	~12 dagen \pm 3

1. 6. Belangrijkste interacties

Hoewel er weinig interacties gekend zijn, moet toch de nodige voorzichtigheid in acht genomen worden bij het gebruik van TNF- α -remmers. Wat betreft conventionele synthetische DMARDs zijn de meeste biologicals in klinische studies getest, waarbij gelijktijdige toediening met een csDMARD werd toegestaan; vervult de meeste ervaring is er in dit verband met methotrexaat. Deze combinatie geeft in principe geen problemen.

Gelijktijdige toediening van een TNF- α -remmer met een andere bDMARD is qua terugbetaling in België niet mogelijk. Deze combinatie werd nooit uitgebreid getest, en beperkte “case series” toonden vaak een verhoogd infectierisico. Wanneer er bij een individuele patiënt wordt overgeschakeld van de ene op de andere bDMARD, dan zal het 2^{de} product meestal pas op zijn vroegst gestart worden op het ogenblik dat men de volgende toediening van het 1^{ste} product zou gegeven hebben.

Hiernaast is het toedienen van levende vaccins een belangrijk aandachtspunt (cf. vaccins)

1. 6. 1. Gelijktijdig gebruik van MTX, glucocorticosteroiden en NSAID's

In een eerste fase van IMID worden vaak klassieke, conventionele therapieën opgestart zoals MTX, glucocorticosteroiden en/of NSAID's. Indien ze onvoldoende verbetering teweeg brengen, kan de arts beslissen om over te schakelen naar een TNF- α -remmer, al dan niet in combinatie met deze geneesmiddelen. Golimumab dient steeds in combinatie met MTX gegeven te worden, de andere TNF- α -remmers niet.

Er zijn geen klinisch relevante interacties gemeld bij gelijktijdige behandeling van adalimumab, certolizumab, etanercept en golimumab met methotrexaat, corticosteroiden en NSAID's.

1. 7. Contra-indicaties

Contra-indicaties voor alle TNF- α -remmers zijn:

- Overgevoeligheid voor de actieve stof of één van de hulpstoffen
- Actieve tuberculose
- Ernstige infecties, zoals sepsis of opportunistische infecties
- Matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV)¹
- Chronische infecties of lokale infecties in geval van etanercept

1. 8. Nierinsufficiëntie

Het gebruik van TNF- α -remmers bij nierinsufficiëntie is niet onderzocht voor adalimumab, certolizumab en golimumab. Bij etanercept dient de dosis niet te worden aangepast aan eventuele nierinsufficiëntie. In deze gevallen is het meestal aangewezen dat de arts die de bDMARD voorschrijft, in overleg treedt met de nefroloog.

1. 9. Zwangerschap en borstvoeding

TNF- α -remmers zijn in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap gezien hun cytotoxische en mogelijk mutagene, teratogene en carcinogene eigenschappen.

Vaccinatie met levende vaccins bij zuigelingen die *in utero* waren blootgesteld aan een TNF- α -remmer wordt in de eerste 6 levensmaanden afgeraden.

KEY MESSAGE VOOR APOTHEKER:

- Raad de patiënt steeds aan haar behandelend geneesheer en gynaecoloog op de hoogte te stellen bij een zwangerschapswens of een vermoeden van zwangerschap.

1 Niet bij etanercept

2. Opstart van TNF- α -remmers

2. 1. Controle voor opstart

Vooraleer een TNF- α -remmer mag opgestart worden dienen er een aantal controles uitgevoerd te worden en moet er ook reeds één of meerdere andere conventionele therapieën, zoals bv methotrexaat zijn geprobeerd en geoptimaliseerd (afhankelijk van ziektebeeld, bv bij RA na het falen van twee DMARD waaronder MTX). Deze voorwaarden worden vaak weerspiegeld in de terugbetaling.

2. 1. 1. Tuberculose (TBC)

Voor het opstarten van een TNF- α -remmer dient tuberculose (TBC) actief opgespoord te worden (anamnestisch, intradermo-test met tuberculine en RX-thorax).

Latente (niet adequaat behandelde) TBC dient preventief behandeld te worden gedurende 9 maanden. Indien de behandeling met TNF- α -remmers niet kan worden uitgesteld tot na het voltooien van deze behandeling, dient hiermee gewacht te worden tot 1 à 2 maanden na aanvang (dit laat tevens toe om de tolerantie tegenover (meestal) isoniazide vast te stellen).

In geval van actieve TBC bij een patiënt onder behandeling met een TNF- α -remmer, dient de TNF- α -remmer te worden gestopt.

2. 1. 2. Maligniteit

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van maligne aandoeningen; 5 jaar complete remissie wordt vaak vooropgesteld alvorens een behandeling met een TNF- α -remmer te starten. In deze gevallen zal telkens een individuele afweging moeten gemaakt worden, waarbij overleg noodzakelijk is tussen de patiënt (voldoende informatie), de oncoloog en de arts die de TNF- α -remmer wil opstarten.

2. 1. 3. Conventionele therapie

De TNF- α -remmers mogen pas worden opgestart nadat de conventionele therapie is gemaximaliseerd, zonder het beoogde effect. Deze therapie is gebaseerd op het gebruik van de klassieke geneesmiddelen (glucocorticoïden, MTX, NSAID...) en varieert afhankelijk van de indicatie en eventuele contra-indicaties.

2. 1. 4. Vaccinatie

Het is aan te raden om de vaccinatiestatus van de patiënt te bekijken en eventueel bepaalde vaccinaties te zetten vooraleer de behandeling wordt opgestart (cf. 3.6. vaccinaties)

2. 2. Terugbetaling

De terugbetaling van TNF- α -remmers is gekoppeld aan bepaalde voorwaarden, afhankelijk van de indicatie, voorafgaande behandeling met niet-TNF- α -remmers, opstart of opvolging, de evolutie onder de behandeling, inschatting van de ziekteactiviteit op basis van erkende meetinstrumenten ... De aanvraag kan enkel gebeuren door erkende specialisten in de reumatologie, dermatologie, gastro-enterologie en recent oftalmologie.

Meer informatie kan u terugvinden bij uw tarificatiedienst, via het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) of via www.apbtarief.be.

3. Farmaceutische zorg bij TNF- α -remmers

De apotheker evolueert meer en meer naar een verstrekker van farmaceutische zorg, waarbij preventie, oriëntatie en begeleiding van de patiënt centraal staat. Hij zal samenwerken met verschillende zorgverstrekkers om de 'therapeutische intenties' van de arts te helpen bereiken. Hij zal mee de therapietrouw bewaken en ondersteunen door uitleg te geven over de medicatie en de patiënt te begeleiden. Daarnaast zal hij ook de medicatie bewaken en geneesmiddel gerelateerde problemen (GGP) opsporen en afhandelen.

De apotheker bevindt zich in een unieke vertrouwenspositie met de patiënt op een TNF-behandeling. Maar liefst 96% van de patiënten met een IMID heeft een vaste apotheker en ze geven de apotheker een 8,1/10 op de tevredenheid over de dienstverlening (17).


3.1. Therapietrouw

Therapietrouw van patiënten behandeld met TNF- α -remmers varieert tussen 17% en 70%, afhankelijk van de ziekte, het geneesmiddel en de definitie van therapietrouw (9) (10) (11). Patiënten die 'niet therapietrouw' zijn (het geneesmiddel niet injecteerden volgens het afgesproken schema), vertoonden minder goede klinische *outcomes* (10). Daarnaast heeft therapieontrouw ook een impact op de kans op therapeutisch succes, vertraagt het de therapeutische remissie, geeft het meer kans op ziekte-opflakkingen en verergert de globale ernst van de ziekte (12).

De risicofactoren waardoor patiënten meer risico lopen op therapieontrouw kunnen we onderverdelen in demografische risicofactoren (geslacht, leeftijd, roker en opleidingsniveau), klinische risicofactoren (leeftijd bij diagnose, duurtijd van de ziekte, co-medicatie, optreden van geneesmiddel gerelateerde problemen en hoelang de TNF- α -remmer therapie nodig is bij opstart) en psychosociale factoren (perceptie over de ziekte, het geloof in de behandeling, relatie tussen patiënt en gezondheidsprofessional, praktische barrières en depressie) (9) (13).

Begeleiding van de patiënt en patiënt educatie zijn van enorm belang om een goede therapietrouw te bekomen. Informeer uw patiënten daarom geregeld over de werking van het geneesmiddel, mogelijke bijwerkingen, wat te doen bij infecties, bewaaromstandigheden, vaccinatie... Spreek uw patiënt aan indien u merkt dat hij zijn medicatie onregelmatig komt ophalen. Het kan immers wijzen op therapieontrouw, maar evengoed dat er een aantal toedieningen zijn uitgesteld om medische redenen (infectie, afbouw...).

KEY MESSAGE VOOR APOTHEKER:

- Therapietrouw is essentieel voor het slagen van de therapie
- Gebruik uw medicatiehistoriek om therapieontrouw te detecteren 
- Begeleiding en educatie van de patiënt is van cruciaal belang.
- Praat erover met uw patiënt


3.2. Bewaaromstandigheden en reizen

Aangezien TNF- α -remmers proteïnen zijn, dienen ze steeds bewaard te worden in de koelkast (2 – 8°C) om denaturatie te voorkomen^{1,2}, maar slechts 6,7% van alle patiënten bewaart zijn medicatie volgens de richtlijnen aangegeven in de bijsluiter (3) (4) (5) (6) (14).

Ook bij het reizen dient de medicatie steeds bewaard te worden volgens de richtlijnen van de bijsluiter (2-8°C). De medicatie mag dus niet bewaard worden in de bagageruimte van het vliegtuig omdat de medicatie kan bevriezen. Er kan een speciaal formulier worden bekomen om de medicatie in de handbagage te houden.

Indien de patiënt reist naar gebieden waar infectiegevaar (en voornamelijk gele koorts) heerst, neemt u best contact op met de specialist om de eventuele nodige vaccinaties te bekijken (cf. vaccinatie).

TIP VOOR APOTHEKER

- Bewaren van de medicatie gebeurt best niet aan de achterkant van de koelkast, om de kans op aanvriezen te verminderen. 
- De patiënt kan speciale koelzakjes verkrijgen via de firma voor lange reizen of autoriteiten.

¹ *Enbrel® kan opgeslagen worden bij temperaturen tot maximaal 25 °C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Enbrel® dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt.*

² *Humira® kan opgeslagen worden bij temperaturen tot maximaal 25 °C gedurende één periode van maximaal 14dagen; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Humira® dient afgevoerd te worden indien het niet binnen twee weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt.*

3. 3. Injectietechniek

TNF- α -remmers moeten worden geïnjecteerd. De medicatie is steeds voorgevuld en beschikbaar via een pen, stylo of spuit, afhankelijk van het geneesmiddel. Na de injectietechniek goed te hebben ingeoefend met bijvoorbeeld de specialist of een verpleegkundige, kunnen patiënten zichzelf thuis injecteren. Dit kan eventueel gevolgd worden door een medische nacontrole.

Hieronder bespreken we de algemene voorzorgsmaatregelen van de injectietechniek, maar voor de specifieke producten dient u steeds de bijsluiter te raadplegen en de patiëntenfolder van het betreffende geneesmiddel met de patiënt te overlopen.

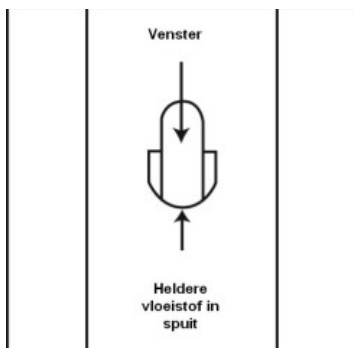
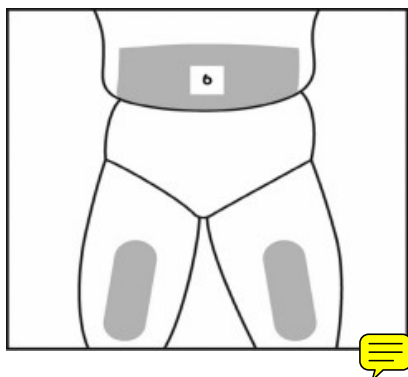
VOOBEREIDING

1. Was uw handen grondig
2. Neem de verpakking uit de koelkast (halfuurtje voor injectie om 'pijn bij injectie' door de koude te vermijden)
3. Niet schudden of laten vallen
4. Kijk het geneesmiddel na:
 - Voor de meeste geneesmiddelen geldt dat de vloeistof helder en kleurloos moet zijn. Als de vloeistof troebel of verkleurd is of als er vlokken of deeltjes zichtbaar zijn, mag ze niet gebruikt worden. Simponi kan helder tot licht opalescent (met een parelmoerachtige glans) en kleurloos tot lichtgeel zijn. De oplossing kan worden gebruikt als het een aantal kleine doorzichtige of witte eiwitdeeltjes bevat. Er zal ook een luchtbel zichtbaar zijn.
 - De vervaldatum mag niet overschreden zijn (de getallen na EXP geven de maand en het jaar aan)
5. Leg klaar: voorgevulde spuit of het geneesmiddel, alcoholgaasje, afvalcontainer
6. Zoek een gepaste injectieplaats
 - Kies een plaats bovenop uw dij of buik (uitgezonderd het gebied rond de navel)
 - Verander telkens van injectieplaats opdat u geen pijn krijgt in een gebied. Elke nieuwe injectie moet tenminste 3 cm van de laatste injectieplaats gegeven worden.
 - Injecteer niet in een gebied waar de huid rood gekleurd is, blauwe plekken vertoont of hard is. Dit kan betekenen dat er een infectie is. Injecteer ook niet ter hoogte van een litteken.
 - Veeg de injectieplaats schoon met het meegeleverde alcoholdoekje; doe dit met een draaiende beweging van binnen naar buiten. Raak het gebied vóór het injecteren niet meer aan. Laat de huid opdrogen voordat u de injectie toedient. Droog de gereinigde huid niet door te blazen of lucht toe te wuiven.

NA DE INJECTIE

1. Druk eventueel een katoenen watje of stukje gaas gedurende 10 seconden op de plaats van injectie, wrijf niet over de injectieplaats. Eventueel kan een pleister aangebracht worden.
2. Verwerking van het gebruikte product: doe het gebruikte materiaal in de speciaal daarvoor bestemde container. Bewaar deze container buiten het bereik en het zicht van kinderen.
3. Spuiten en pennen die bedoeld zijn voor éénmalig gebruik, zeker niet opnieuw gebruiken.

Tabel 3: Injectietechniek TNF- α -remmers



Figuur 2: Injectieplaatsen

3. 4. Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn een belangrijke reden van therapieontrouw. Daarom is het belangrijk om de patiënt te wijzen op de belangrijkste en meest voorkomende bijwerkingen die kunnen optreden. Lokaal dienen er eveneens afspraken gemaakt te worden hoe je omgaat indien de arts of apotheker een mogelijke bijwerking vaststelt. In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste bijwerkingen (> 1/10 of > 1/100 gebruikers) die zijn gemeld bij tenminste één TNF- α -remmer.

Orgaanklasse	Type bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bacteriële/virale infecties op de luchtwegen (pijn, zwelling, roodheid, jeuk)
Zenuwstelsel	Hoofdpijn, duizeligheid
Maagdarm	Buikpijn, misselijkheid, braken
Huid	Huiduitslag
Spier en skelet	Pijn in de spieren, gewrichten, pezen en botten

Tabel 4: Meest voorkomende bijwerkingen TNF- α -remmers (3) (4) (5) (6)

Een aantal andere belangrijke bijwerkingen, waar zeker aandacht aan geschonken moet worden, zijn (niet limitatief):

- Allergische reacties op de plaats van injectie (pijn, zwelling, roodheid, jeuk) komt zeer veel voor. Dit kan behandeld worden met een corticosteroïden crème, maar indien het te erg is dient er contact genomen te worden met de specialist
- Verergeren en misschien uitlokken van hartfalen
- Vermoeden van kankerverwekkend effect (vnl lymfomen)
- Verhogen van de vatbaarheid voor infecties en reactivatie van tuberculose (TBC)
- Verergeren en mogelijk uitlokken van demyeliniserende aandoeningen zoals multiple sclerose (MS)

Boodschap voor patiënt

- Bijwerkingen kunnen tot ten minste vier maand na de laatste injectie optreden.
- Allergische reacties op de plaats van injectie (pijn, zwelling, roodheid, jeuk) komt zeer veel voor. Wij adviseren u om de injectieplaats af te wisselen. Als u zich afvraagt of u de juiste injectietechniek toepast, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit kan echter behandeld worden met een corticosteroïden crème, maar indien het te erg is dient er contact genomen te worden met de specialist.
- Waarschuw meteen uw arts bij een vermoeden van een allergische reactie (ernstige uitslag, netelroos, opgezwollen gezicht, handen of voeten, ademhalingsproblemen), problemen bij het slikken en kortademigheid bij inspanning.
- Ook andere bijwerkingen zijn mogelijk. Raadpleeg daarom steeds uw behandelend geneesheer (reumatoloog, gastro-enteroloog of dermatoloog), huisarts of huisapotheker indien u een bijwerking vermoedt.

KEY MESSAGE VOOR APOTHEKER:

- Alle patiënten die behandeld worden met TNF- α -remmers dienen een patiënten waarschuwingskaart te ontvangen.
- Er is voor alle TNF- α -remmers RMA materiaal beschikbaar onder de vorm van een informatiepakket voor de gezondheidswerkers.

3. 5. Infecties

Aangezien TNF- α -remmers inwerken op het immuuniteitsysteem zijn opportunistische infecties één van de grootste risico's. Een opportunistische infectie wordt gedefinieerd als een serieuze en progressieve infectie door een organisme dat normaal geen infecties veroorzaakt. Indien gecombineerd met andere immunomodulaire therapie (corticosteroïden, methotrexaat, azathioprine of andere monoklonale antilichamen) kan dit het risico op infecties verder verhogen.

Elke infectie dient steeds snel en adequaat gediagnosticeerd en behandeld te worden met gepaste medicatie. De patiënt, maar ook de apotheker dient dus alert te zijn op een aantal alarmsignalen waaronder hoest, koorts en niet-genezende wonden, aangezien deze kunnen wijzen op infectie. In dit geval wordt er best doorverwezen naar de huisarts.

3. 6. Onderbreken van de behandeling of niet?

In sommige situaties, waaronder bepaalde infecties, dient de patiënt zijn behandeling tijdelijk te onderbreken, maar dit is altijd in overleg met de behandelende specialist, gezien het verhoogde infectiegevaar en de mogelijke impact van het onderbreken.

Doorbehandelen bij	Overleg met behandelende specialist
<ul style="list-style-type: none">• Verkoudheid en andere bovenste luchtweginfecties zonder koorts• Urineweginfectie zonder koorts• Antibioticagebruik zonder koorts of ernstige infectie	<ul style="list-style-type: none">• Koorts of veel (nieuw) nachtzweeten• Hoesten > 2 weken en/of kortademigheid• Ongewenst afvallen > 2 kg• Klachten passend bij nieuw hartfalen (<i>gewichtstoename, kortademigheid, dikke enkels</i>)• Gordelroos (herpes varicella zoster) of ernstige koortslip (herpes simplex), Ziekte van Pfeiffer (EBV), Cytomegalie virus (CMV), hepatitis (A,B,C)• Zwangerschap• Geplande operatie, tenzij tevoren expliciet aangegeven

Tabel 5: Doorbehandelen met TNF- α -remmers of niet?

Boodschap voor patiënt

- Er kunnen zich, door het verminderde afweersysteem van het lichaam, gemakkelijker infecties (luchtweg, huid, mond, oor, genitaal, urineweg, schimmel, gewrichten) manifesteren. Meet steeds uw lichaamstemperatuur wanneer u zich ziek voelt.
- Neem bij koorts, hoest of andere tekenen van infectie, bijvoorbeeld een etterend wondje, altijd contact op met uw arts en wacht met het toedienen van de injectie tot u uw specialist heeft gecontacteerd.

KEY MESSAGE VOOR APOTHEKER:

- Wees steeds bedacht op mogelijke alarmsignalen en -situaties, zoals koorts en hoest.
- Contacteer de behandelende geneesheer bij twijfel.

3. 7. Vaccinatie

De immuniteit respons van patiënten met immuun gemedieerde inflammatoire ziekten (IMID) kan verminderd zijn. Daarom kan een banale infectie grote gevolgen hebben en moet er gepast gereageerd worden (zie infecties). Vaccinatie is een bewezen interventie om bepaalde infecties te voorkomen. De efficaciteit van vaccinatie bij IMID patiënten kan verminderd zijn en er bestaat een risico dat er opstoten plaatsvinden van de ziekte. Daarom moet er steeds zorgvuldig gekeken worden welke vaccinatie in aanmerking komen en op welk tijdstip in de behandeling. Er wordt ook sterk aangeraden om de vaccinatiestatus te bekijken voor de start van de behandeling met de TNF- α -remmer (15).

3. 7. 1. Geïnactiveerde vaccins

Vaccinatie van immuun gemedieerde inflammatoire ziekten (IMID) patiënten met verminderde immuunrespons is aan te raden in het geval van geïnactiveerde vaccins. Geïnactiveerde vaccins (bv influenza en pneumococcen) kunnen probleemloos worden toegediend tijdens de behandeling met TNF- α -remmers (15).

3. 7. 2. Geactiveerde vaccins

Levende vaccins (zoals tegen mazelen/bof/rubella (BCG-vaccin), het polio-en tyfusvaccin en vaccin tegen gele koorts) mogen niet worden toegediend tijdens therapie onder TNF- α -remmers. Indien de arts beslist dat de patiënt toch gevaccineerd dient te worden, moet de TNF- α -therapie tijdelijk onderbroken worden.

Vaccinatie met een (deels) geactiveerd vaccin kan pas toegediend worden na 3 maanden onderbreking van de behandeling. Na de vaccinatie, dient opnieuw 3-4 weken gewacht te worden alvorens de behandeling opnieuw op te starten (15).

3. 7. 3. Vaccinatie tegen gele koorts

Indien je naar bepaalde gebieden wenst te reizen waar gele koorts heerst, is het verplicht om gevaccineerd te zijn tegen gele koorts. Deze vaccinatie kan enkel in erkende referentiecentra gezet worden (vb. Instituut Tropische Geneeskunde (ITG)). Je informeert de patiënt hier best over, voor de start van een TNF- α -remmer. Patiënten die niet gevaccineerd zijn voor gele koorts kunnen dus niet daar die gebieden reizen waar gele koorts endemisch is, tenzij door een onderbreking van de therapie (cf. supra).

Vaccinatie tegen gele koorts beschermt in principe levenslang, maar in sommige specifieke gevallen is het echter niet zeker of de bescherming door het vaccin levenslang aanhoudt en kan een booster nodig zijn (16).

1. Het vaccinatiecertificaat is 1 jaar geldig en een eenmalige herhaling vóór de volgende reis is noodzakelijk (wanneer onderstaande situatie voorbij is) voor:

- Kinderen jonger dan 9 maanden
- Zwangere vrouwen
- Een interval van minder dan 28 dagen tussen de toediening van het gele koortsvaccin en een ander levend vaccin (zoals bijvoorbeeld mazelen)

2. Het testen van neutraliserende antistoffen in het bloed of hervaccinatie na 10 jaar is noodzakelijk voor:

- Mensen met verminderde immuniteit ten gevolge van HIV (ongeacht het aantal CD4-cellen) of ten gevolge van medicatie (zoals in het kader van een reumabehandeling, hoge dosis cortisonen, enz.)
- Mensen die een gele koorts-vaccin kregen voor ze een beenmergtransplantatie ondergingen (in dit geval is hervaccineren aangewezen, tenzij er een tegenindicatie bestaat)
- Mensen met sterk verhoogd risico (laboratoriumwerkers die met wild gele koortsvirus werken, mensen die gaan werken in een gele koortsuitbraak)

KERNBOODSCHAPPEN BIJ VACCINATIE:

- Bekijk voor de opstart van een TNF- α -remmer de vaccinatiestatus van de patiënt en informeer hem over mogelijke vaccins.
- Vaccins best toedienen vooraleer de therapie wordt opgestart.
- Geïnactiveerde vaccins: kunnen probleemloos worden toegediend (pneumococcon, influenza).
- Geactiveerde vaccins: contra-indicatie (uitgezonderd => contact specialist).

3. 8. Wat te doen bij een vergeten dosis of overdosering van TNF- α -remmers

Adalimumab en certolizumab: de dosis injecteren van zodra de patiënt het zich weer herinnert. De volgende injectie zal moeten gebeuren op de dag dat het volgens het originele schema gepland was (4) (6).

Voor golimumab geldt ook dat de patiënt meteen de vergeten dosis moet inhalen, er mag geen dubbele dosis geïnjecteerd worden om een vergeten dosis in te halen (5).

- Is de vergeten dosis minder dan 2 weken na de geplande dosis, dan moet het originele schema verder gevolgd worden.
- Is de vergeten dosis meer dan 2 weken na de geplande dosis, moet vanaf dan een nieuw schema gehanteerd worden.

4. Begeleiding van de patiënt

4.1. Goed geneesmiddelen gebruik (GGG) – opstart nieuwe medicatie

Het internet overspoelt patiënten met een constante stroom aan informatie. Er is vaak geen duidelijkheid omtrent de betrouwbaarheid, de correctheid of de bron van informatie, waardoor mensen wel eens op het verkeerde spoor geraken. Paniek verhalen zijn dan ook niet ver weg.

Bij elke eerste aflevering van een TNF- α -remmer zouden volgende zaken overwogen moeten worden.

CONTROLEER

- de indicatie en het toedieningsschema
- alle relevante geneesmiddeleninteracties
- het gelijktijdig gebruik methotrexaat en foliumzuur (indien nodig)
- de vaccinatiestatus

INFORMEER DE PATIËNT

- over de werking van het geneesmiddel (wat te verwachten en wanneer)
- over de belangrijke bijwerkingen ("red flags") zoals infecties en irritatie bij injectie
- om nooit te stoppen op eigen houtje, ook al lijkt het geneesmiddel niet te werken
- over de toediening
 - 30 min voor injectie uit koelkast = minder pijn bij injectie
 - wegwerpen in de gele container en niet in de vuilnisbak
 - niet injecteren bij infectie of open / geïnfecteerde wonde
- over de bewaaromstandigheden (koelkast)
- over wat te doen bij reizen of zwangerschapswens
- over wat te doen bij een gemiste dosis
- over wat te doen bij verkeerd gebruik van spuit/stylo (als vloeistof uit pen loopt, of niet geïnjecteerd werd)
- om steeds de arts te verwittigen bij vaccinatie

GEEF MEE

- patiëntenmateriaal (beschikbare patiëntfolders, instructievideo's) en eventuele hulpmiddelen

4. 2. Goed geneesmiddelen gebruik (GGG) – therapietrouw

Therapietrouw van patiënten behandeld met TNF- α -remmers varieert tussen 17% en 70%, afhankelijk van de ziekte, het geneesmiddel en de definitie van therapietrouw. Patiënten die 'niet therapietrouw' zijn (het geneesmiddel niet injecteerden volgens het afgesproken schema), vertoonden minder goede klinische outcomes (11). Daarnaast heeft therapieontrouw ook een impact op de kans op therapeutisch succes, vertraagt het de therapeutische remissie en verergert de ernst van de ziekte.

4. 3. Risk Minimalization Activities (RMA)

Er zijn verschillende educatieve materialen beschikbaar die zijn goedgekeurd in het kader van de uitvoering van de bijkomende risico beperkende activiteiten (RMA).

Deze zijn allemaal terug te vinden op de website van het FAGG:

https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/goed_gebruik_geneesmiddel/risicobeheerprogramma/rma

4. 4. Patient Support Programs (PSP) en services

Verschillende farmaceutische bedrijven beschikken over ondersteunende programma's en diensten voor de patiënt. Indien u denkt dat een patiënt van u hiervoor in aanmerking komt, kan u contact opnemen met deze firma.

4. 5. Patiënten organisaties

Er zijn verschillende patiënten organisaties die zich hebben verenigd onder één koepel, ReumaNet vzw.

- CIB-Liga vzw : voor patiënten met Chronische Inflammatoire Bindweefselziekten
- PPP vzw : het Patient Partners Program
- RA-Liga vzw : voor patiënten met Reumatoïde Artritis
- VLFP vzw : Vlaamse Liga voor Fibromyalgie Patiënten
- VVSA vzw : Vlaamse Vereniging voor SpondyloArtritis
- ORKA : Ouders van Reuma Kinderen en-Adolescenten
- Jong en Reuma : voor jongeren met een reumatische aandoening
- Bewegen met Reuma

5. Bibliografie

1. Dossier biologische medicatie. ReumaNet nzw. 2016, Dossier biologische medicatie.
2. RIZIV. Infospot- De TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven in de ambulante sector van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2015. sl : RIZIV, 2016.
3. Pfizer. Specifieke kenmerken van het Product (SKP)- Summary of the Product Characteristics(SmPC)Enbrel(r). [Online][Citaatvan:24april2017.]<http://www.e-compendium.be/>.
4. AbbVie. Specifieke kenmerken van het Product (SKP) - Summary of the Product Characteristics (SmPC) Humira(r). [Online] [Citaat van: 24 april 2017.] <https://www.e-compendium.be>.
5. Merck Sharp Dome. Specifieke kenmerken van het Product (SKP)- Summary of the Product Characteristics (SmPC)- Simponi (r). [Online] [Citaat van: 24 april 2017.] <https://www.e-compendium.be>.
6. UCB. Specifieke kenmerken van het Product (SKP)- Summary of the Product Characteristics (SmPC) - Cimzia (r). [Online] [Citaat van: 24 april 2017.] <https://www.e-compendium.be>.
7. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. group, NOR-SWITCH study. 10;389 (10086):2304-2316 : The Lancet, 2017.
8. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. Denmark, Glintborg et al - all departments of rheumatology in. *annrheumdis-2016-210742* : Ann Rheum Dis., 2017. dot: 10.1136/annrheumdis-2016-210742.
9. Non-adherence to Anti-TNF Therapy is Associated with Illness Perceptions and Clinical Outcomes in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective Study. al., Mike van der Have et. 2016, Journal of Crohn's and Colitis, pp. 549–555.
10. Impact of inadequate adherence on response to subcutaneously administered anti-tumour necrosis factor drugs: results from the Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate cohort. al, James Bluett et. 2015 , Rheumatology (Oxford). , pp. 54(3): 494–499. .
11. Low rates of adherence for tumor necrosis factor- α inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: Results of a systematic review. 2013, World J Gastroenterol. ; , pp.

19(27): 4344–4350. .

12. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, et al. 2011, J Rheumatol, pp. 38(7):1273–1281.

13. A Systematic Review of Factors Associated with Non-Adherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. al., Eleni Vangeli et. 2015, Adv Ther. , pp. 32(11): 983–1028. .

14. The majority of patients do not store their biologic disease-modifying antirheumatic drugs within the recommended temperature range. Vlieland, Nicolaas D. doi:10.1093/rheumatology/kev394, 2016, Rheumatology.

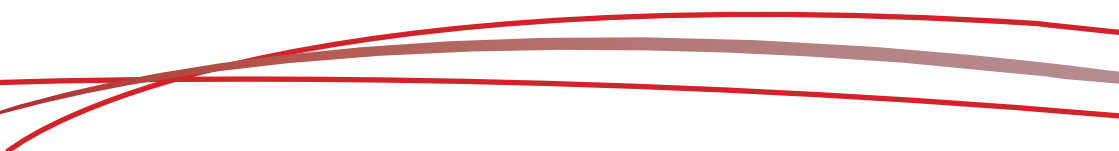
15. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. doi:10.1136/ard.2010.137216, 2011, Ann Rheum Dis 2011, pp. 70:414–422.

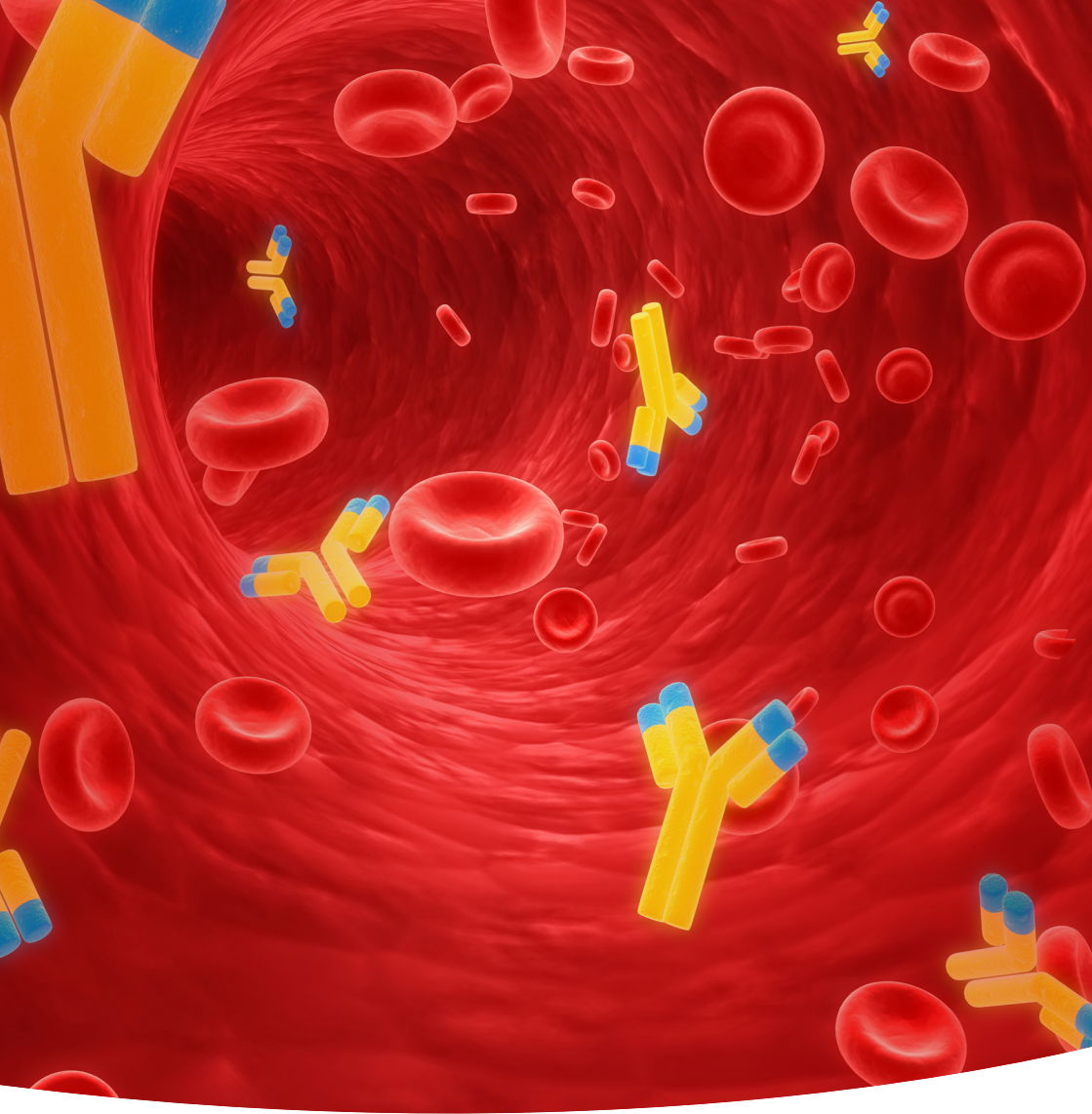
16. (ITG), Instituut voor Tropische Geneeskunde. Informatie over gele koorts vaccinatie (ITG). [Online] [Citaat van: 22 Augustus 2017.] <http://www.itg.be/N/Artikel/reisgeneeskunde/gele-koorts-vaccinatie>.

17. Wat jullie altijd al wilden weten over patiënten. Reumanet.be.

logo pfizer + abbVie







KONINKLIJKE APOTHEKERSVERENIGING VAN ANTWERPEN

Lange Leemstraat 187

T 03 280 15 12

silas.rydant@kava.be

2018 Antwerpen

F 03 218 57 40

www.kava.be