

# NHG-Standaard Psoriasis (derde herziening)

Deze standaard moet worden geciteerd als:

Van Peet PG, Spuls PH, Ek JW, Lantinga H, Lecluse LLA, Oosting AJ, Visser HS, Burgers JS, Geijer RMM, Kolnaar BGM, Eizenga WH. NHG-Standaard Psoriasis (derde herziening). Huisarts Wet 2014;57(3):128-35.

**Belangrijkste wijzigingen**

- De invloed van psoriasis op de kwaliteit van leven en het bespreken van de behandeldoelen krijgen meer aandacht.
- Het stappenplan bij de behandeling is aangepast, omdat calcipotriol als monopreparaat anno 2014 niet meer verkrijgbaar is. Ditrinol wordt voor gebruik in de eerste lijn niet meer aanbevolen.
- Patiënten bij wie > 5% van het lichaamsoppervlak is aangedaan worden verwezen (in de vorige versie > 10%).
- De samenwerking tussen huisarts en dermatoloog krijgt meer aandacht.
- De gevolgen van de tweedelijns systemische behandeling waar de huisarts rekening mee moet houden worden besproken.

**Kernboodschappen**

- Bij de bepaling van de ernst van psoriasis spelen zowel de uitgebreidheid van de huidafwijkingen als de invloed op de kwaliteit van leven een rol. Stel samen met de patiënt het behandel-doel vast waarin beide elementen tot uiting komen.
- Geen enkele behandeling geeft definitieve genezing. Lokale behandeling geeft een (bijna) volledige – maar meestal tijdelijke – remissie bij maximaal de helft van de patiënten.
- Behandel volgens een stappenplan; bij volwassenen: start bij laesies op de romp of extremiteiten met een klasse-3-corticosteroïd en bij laesies in lichaamsplooiën of gelaat met een klasse-2-corticosteroïd. Combineer dit bij onvoldoende effect met een vitamine-D-analoog.
- Geef bij psoriasis altijd een indifferent middel als basisbehandeling.
- Als een remissie of het maximaal haalbare behandel-doel is bereikt, zal minder frequente of minder intensieve

onderhoudsbehandeling vaak nodig blijven.

- Bij onvoldoende effect van lokale behandeling kan in de tweede lijn intensievere lokale behandeling, lichttherapie of systemische behandeling worden toegepast.

**INLEIDING**

De NHG-Standaard Psoriasis geeft richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van psoriasis bij volwassenen en kinderen. Psoriasis is een chronische huidaandoening die gepaard kan gaan met nagelafwijkingen en/of gewrichtsklachten. De standaard bespreekt tevens de diagnostiek van nagelafwijkingen en gewrichtsklachten, maar de behandeling hiervan valt buiten het bestek van de standaard. Voor de behandeling van gewrichtsklachten wordt verwezen naar de NHG-Standaard Artritis.

De uitgebreidheid van psoriasis varieert van enkele solitaire laesies tot een (zeldzaam voorkomende) uitgebreide erythrodermie. De invloed op de kwaliteit van leven is vaak groot en is niet altijd gerelateerd aan de objectief vastgestelde ernst van de aandoening.<sup>1</sup>

Diagnostiek en behandeling kunnen veelal in de eerste lijn plaatsvinden. De huisarts kan patiënten met een lichte vorm van psoriasis in het algemeen goed behandelen met lokale middelen. Adequate voorlichting en begeleiding zijn essentieel voor het welslagen van

de behandeling. De standaard stelt een stapsgewijze behandeling voor. De behandeladviezen sluiten aan op de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.<sup>2</sup>

**ACHTERGRONDEN****Begrippen**

Psoriasis kent verschillende verschijningsvormen.

*Psoriasis en plaque* (psoriasis vulgaris) is zowel bij kinderen als bij volwassenen de meest voorkomende uitingsvorm van psoriasis (bij naar schatting 90% van de patiënten) die wordt gekenmerkt door meestal symmetrisch verdeelde rode, scherp begrensde, plaques met zilvergrijze schilfers die zich gemakkelijk laten verwijderen. De plaques variëren in grootte en kunnen confluëren. Jeuk treedt vooral op bij het ontstaan van de laesies. Bij kinderen zijn de plaques vaak dunner en jeuken meer dan bij volwassenen. Bij een donkere huid is de roodheid minder goed waarneembaar, maar zijn de andere klinische kenmerken hetzelfde. Voorkeurslokalisaties zijn de strekzijden van de ellebogen en knieën, de behaarde hoofdhuid en de lumbosacrale regio. Soms ontstaan plaques, veelal zonder schilfering, in de liezen, oksels, in de anogenitale regio of (bij vrouwen) in de submammarie regio (*psoriasis inversa*). De plaques komen zelden in het gelaat voor. Naast de lokalisatie en de impact op de kwaliteit van

**Inbreng van de patiënt**

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

**Afweging door de huisarts**

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd

afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

**Delegeren van taken**

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken, waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Van Peet PG, Spuls PH, Ek JW, Lantinga H, Lecluse LLA, Oosting AJ, Visser HS, Burgers JS, Geijer RMM, Kolnaar BGM, Eizenga WH. NHG-Standaard Psoriasis (derde herziening). Huisarts Wet 2014;57(3):128-35.

De NHG-Standaard Psoriasis is geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie (Lantinga H, Ek JW, Nijman FC, Wielink G, Kolnaar BGM. Huisarts Wet 2004;47: 304-5).

### Psoriasisgerelateerde aandoeningen

**Artritis psoriatica.** Psoriasis kan gepaard gaan met artritis. Schattingen over het voorkomen lopen uiteen van 5 tot 40%. Artritis psoriatica manifesteert zich meestal als een asymmetrische oligoartritis van de vingers, de tenen of de knieën. Bij een deel van de patiënten leidt deze artritis tot progressieve gewrichtsbeschadiging, met fysieke beperkingen tot gevolg.<sup>5</sup>

De huisarts informeert bij psoriasis daarom naar de aanwezigheid van gewrichtsklachten of pijn rond de gewrichten (welke gewrichten, beloop in de tijd, ochtendstijfheid).

Bij aanwezigheid van gewrichtsklachten onderzoekt de huisarts de betreffende gewrichten en let daarbij op de aanwezigheid van roodheid en zwelling, op bewegingsbeperking en op pijnlijkheid bij palpatie van de

aanhechting van pezen of ligamenten in het bot.

Er is vermoedelijk sprake van artritis psoriatica bij asymmetrische oligo- of polyarticulaire gewrichtspijn in rust, gewrichtszwelling, warmte, roodheid, bewegingsbeperking en ochtendstijfheid langer dan een uur, die meestal in de vingers, de tenen of de knieën voorkomt. De artritis kan daarbij niet door een andere oorzaak verklaard worden (zie de NHG-Standaard Artritis).

Er is sprake van artralgie bij pijn rond (een) gewricht(en) als er (nog) geen aanwijzingen zijn voor een artritis.

Patiënten met (een vermoeden van) een artritis worden uiterlijk binnen 4 weken verwezen naar de reumatoloog. Patiënten met een artralgie, bij wie een NSAID na 4 weken onvoldoende effect heeft, worden eveneens verwezen naar de reumatoloog. De reuma-

toloog kan de juiste diagnose stellen en kan, wanneer er sprake is van artritis psoriatica, behandelen met systemische middelen waardoor toename van gewrichtsschade wordt vertraagd.

**Nagelafwijkingen.** Naar schatting 25 tot 50% van de patiënten met psoriasis heeft nagelafwijkingen zoals leukonychia (witte vlekken in de nagel), putjesnagels, subunguale hyperkeratose, distale onycholyse, splinterhemorrhagieën of bruine verkleuring van het nagelbed ('olievlekfenomeen'). Deze nagelafwijkingen kunnen lastig te behandelen zijn.<sup>6</sup> Behandeling met systemische middelen door de dermatoloog kan tot duidelijke verbetering leiden, maar heeft vanwege de bijwerkingen een beperkte plaats. Voor patiënten met nagelpsoriasis die grote invloed heeft op de kwaliteit van leven is een verwijzing te overwegen.

leven bepaalt de uitgebreidheid van de huidafwijkingen of er sprake is van een lichte, een matig ernstige of een ernstige vorm, waarbij respectievelijk < 5%, 5 tot 10% of > 10% van het lichaamsoppervlak is aangedaan.<sup>3</sup>

Een zeldzame vorm van psoriasis is *erythrodermie*, een diffuse, gegeneraliseerde roodheid met al dan niet uitgebreide schilfering.<sup>4</sup> Na genezing van een psoriasislaesie ontstaat een gehyperpigmenteerd of gehypopigmenteerd gebied, dat langzaam weer normaliseert.<sup>4</sup>

*Psoriasis guttata* is een acute, (gegeneraliseerde) vorm van psoriasis, gekenmerkt door erythematosquameuze papels met een diameter van maximaal 1 cm, vooral op de romp en de proximale delen van de extremiteiten. Deze vorm komt vaker voor bij kinderen en bij jongvolwassenen.

*Psoriasis pustulosa* is een relatief zeldzame vorm van psoriasis met steriele pustels die kunnen confluëren. Deze vorm komt zowel lokaal (met name op handpalmen en voetzolen) als gegeneraliseerd voor, in het laatste geval soms vergezeld van koorts en algehele malaise.

### Epidemiologie

De incidentie in de huisartsenpraktijk is ongeveer 2 per 1000 patiënten per jaar, en de prevalentie 7,6 per 1000 patiënten (LINH 2011). Bij jonge kinderen is de prevalentie laag (ongeveer 0,4 per 1000 patiënten per jaar).<sup>7</sup> Er is geen relevant verschil in voorkomen tussen mannen en vrouwen. Psoriasis komt vaker voor

bij blanken van Europese afkomst dan bij mensen van Afrikaanse of Aziatische afkomst. Psoriasis kan op iedere leeftijd ontstaan.

### Etiologie en pathofysiologie

Over de etiologie en pathogenese van psoriasis bestaat nog veel onduidelijkheid. Verondersteld wordt dat het om een T-celgemedeerde aandoening gaat.<sup>8</sup> Daarnaast spelen genetische en omgevingsfactoren een rol.<sup>9</sup> Psoriasis

kan geïnduceerd worden of verergeren door een verwonding, bijvoorbeeld op het werk; zeven tot veertien dagen na een verwonding kan op de aangedane plek een laesie ontstaan (*Köbner-fenomeen*).<sup>10</sup> Zonlicht heeft in het algemeen een gunstige invloed.<sup>11</sup>

Geneesmiddelen zoals lithium, bètablokkers, RAS-remmers, terbinafine, antimalaria-middelen of NSAID's kunnen een (zeer beperkte) rol spelen in de inductie of verergering van psoriasis.<sup>12</sup>

### NHG Guideline Psoriasis

Van Peet PG, Spuls Phi, Ek JW, Lantinga H, Lecluse LLA, Oosting AJ, Visser HS, Burgers JS, Geijer RMM, Kolnaar BGM, Eizenga WH. Dutch College of General Practitioners' guideline Psoriasis (third revision). *Huisarts Wet* 2014;57(3):128-35. The Dutch College of General Practitioners' guideline "Psoriasis" provides recommendations for the diagnosis and treatment of psoriasis in general practice. The guideline also covers the diagnosis of the nail abnormalities and arthritis that can accompany psoriasis.

Psoriasis is a chronic disorder that can have a major impact on quality of life.

The treatment of plaque psoriasis and guttate psoriasis is symptomatic. Patients with a mild psoriasis can often be treated adequately with a topical cream or ointment. In shared decision making the patient and the general practitioner should draw up a care plan detailing treatment preferences and treatment aims.

The guideline recommends that emollients should be used continuously in patients with psoriasis. A step-wise treatment, using topical creams or ointments, is recommended once the scaly patches have cleared.

In adults with body and scalp psoriasis (except the face and skin folds), once daily treatment with a class 3 corticosteroid is the first step in the treatment. If this proves insufficiently effective, the next step is to combine a vitamin D analogue with a class 3 corticosteroid, both administered once daily. The third step is a class 4 corticosteroid once daily.

In adults with inverse (flexural) or facial psoriasis and in children, the first treatment step is a class 2 corticosteroid once daily, followed by combined treatment with a vitamin D analogue and a class 2 corticosteroid, both once daily, if a class 2 corticosteroid alone is insufficiently effective. The guideline provides recommendations and advice about long-term treatment if the disease goes into remission. It also provides indications when patients should be referred to a dermatologist.

If treatment aims are not or poorly achieved with topical treatment given according to the treatment plan, the patient should be referred for specialist treatment. The guideline also addresses aspects that the general practitioner should bear in mind if the patient receives systemic treatment in secondary care.

Streptokokkeninfecties kunnen een rol spelen bij het optreden van psoriasis guttata.<sup>13</sup>

Er lijkt een verband te bestaan tussen stress en het manifest worden en verergeren van psoriasis.<sup>14</sup>

Er is een epidemiologisch verband tussen roken en psoriasis en tussen alcoholgebruik en psoriasis; bij beide komt psoriasis vaker voor. Of roken en alcoholgebruik het risico op het ontstaan of verergeren van psoriasis verhogen, en of stoppen met roken of alcoholgebruik leidt tot verbetering van psoriasis, is nog onvoldoende onderzocht.<sup>15</sup>

### Beloop

De huidafwijkingen bij psoriasis en plaque kunnen enkele weken tot levenslang aanwezig blijven. Een spontane remissie kan optreden, bij een klein aantal een totale remissie, maar het is onduidelijk hoe vaak dit voorkomt; de duur van de remissie valt niet te voorspellen.<sup>16</sup> Ook de invloed van zwangerschap op het beloop van psoriasis is onvoorspelbaar.<sup>17</sup>

Psoriasis guttata geneest bij kinderen in de regel spontaan binnen enkele weken; bij volwassenen heeft deze vorm meestal een chronisch beloop, en gaat daarbij over in psoriasis en plaque.

Op psoriasis een risicofactor is voor hart- en vaatziekten is een onderwerp van discussie. Tot op heden is er onvoldoende bewijs voor een onafhankelijk oorzakelijk verband tussen psoriasis en hart- en vaatziekten.<sup>18</sup>

## RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

### Anamnese

De huisarts gaat de volgende punten na:

- de uitgebreidheid en lokalisatie van de huidafwijking(en) en nagelafwijkingen;
- jeuk, branderigheid, pijn;
- het beloop;
- huidige behandeling en effect/ervaringen van eerdere behandelingen;
- de invloed van trauma's, zonlicht en een mogelijk verband met medicijngebruik, zoals bètablokkers, lithium, chloroquine/nivaquine, RAS-remmers, terbinafine of NSAID's;

- het voorkomen van psoriasis in de familie;
- aanwezigheid van gewrichtsklachten of pijn rond de gewrichten, zie [**kader Psoriasisgerelateerde aandoeningen**].

Daarnaast informeert de huisarts naar de invloed van de klachten of beperkingen ten gevolge van de huidafwijkingen op:<sup>19</sup>

- dagelijkse bezigheden (huishoudelijk werk);
- werk of school/studie (beperkingen, verzuim);
- persoonlijk vlak (omgang met relatie, vrienden, seksualiteit);
- vrijetijdsbesteding.

### Lichamelijk onderzoek

De huisarts bekijkt de door de patiënt aangegeven plekken, gaat na of er pustels aanwezig zijn, schat de totale uitgebreidheid van de afwijkingen in – de grootte van de handpalm komt ongeveer overeen met 1% van het huidoppervlak – en controleert:

- de behaarde hoofdhuid (aanwezigheid schilfering en ernst schilfering) en de gehoorgangen; de strekzijden van de ellebogen en knieën;
- de lumbosacrale, anogenitale en submammarie regio;
- lichaamsplekken (oksels, bilnaad, liezen, navel).

Ook controleert de huisarts de nagels en onderzoekt bij gewrichtsklachten de betreffende gewrichten, zie [**kader Psoriasisgerelateerde aandoeningen**].

Bij twijfel aan de diagnose krabt de huisarts met een spatel over de laesie. Uit ervaring blijkt dat als de hoornlaag hierdoor witter wordt ('kaarsvetfenomeen') dit de diagnose psoriasis ondersteunt.

Een biopsie, als aanvullend onderzoek, om de diagnose te bevestigen wordt niet aangeraden, omdat door beschadiging van de huid de psoriasis kan verergeren.

### Evaluatie

- Stel de diagnose psoriasis en plaque bij rode, scherp begrensde, verheven plek-

ken met een zilvergrijze schilfering op de strekzijden van de knieën of ellebogen, het behaarde hoofd of in de lumbosacrale regio. Bij plaques (meestal zonder schilfering) in de liezen, oksels, in de anogenitale regio of (bij vrouwen) in de submammarie regio is sprake van psoriasis inversa.

- Stel de diagnose psoriasis guttata bij acuut opgetreden en gegeneraliseerde erythematosquameuze papels met een diameter van maximaal 1 cm, vooral op de romp en de proximale delen van de extremiteiten.
- Bepaal aan de hand van de uitgebreidheid van de huidafwijkingen of er sprake is van lichte (< 5% van het totale huidoppervlak), matig ernstige (5 tot 10%) of ernstige (> 10%) psoriasis; de grootte van de handpalm komt ongeveer overeen met 1% van het huidoppervlak. Bespreek met de patiënt tevens de invloed van de huidafwijkingen op de kwaliteit van leven.
- Bij twijfel kunnen aanwezigheid van het Köbner-fenomeen (zeven tot veertien dagen na een verwonding ontstaan van een laesie op de aangedane plek), het kaarsvetfenomeen (witter worden van de hoornlaag na krabben met een spatel over de laesie) of nagelafwijkingen de diagnose psoriasis waarschijnlijker maken.
- Nagelafwijkingen of gewrichtsklachten kunnen gerelateerd zijn aan psoriasis, zie [**kader Psoriasisgerelateerde aandoeningen**].

Differentiaaldiagnostisch zijn de volgende aandoeningen van belang:

*Pityriasis rosea*: ovale, lichtrode erupties met een fijne schilfering. De erupties verschijnen meestal in een patroon dat de huidlijnen volgt.

*Seborroïsch eczeem*: meestal scherp begrensde roodheid met vettige, gelige schilfering, vooral op plaatsen waar veel talgklieren aanwezig zijn (behaarde hoofd, haargrens, nasolabiale plooien), bij jonge kinderen voornamelijk de behaarde hoofdhuid.

*Nummulair eczeem*: eczematieuze huid-aandoening die zich manifesteert met ronde ('nummulair', ter grootte van een munt), matig scherp begrensde plekken.

*Constitutioneel eczeem*: eczematuze huidaandoening op kenmerkende, leeftijdsafhankelijke plaatsen bij een droge huid en atopische constitutie.

*Dermatomyose*: zich centrifugaal uitbreidende, scherp begrensde roodheid met schilfering en randactiviteit, met meestal centrale genezing in gelaat, hals, romp, extremiteiten.

*Onychomycose*: witgele verkleuring van de nagelplaat, meestal vanuit de zijkant van de nagel naar proximaal uitbreidend, subunguale hyperkeratose, geen putjes.

*Lichen planus*: gekenmerkt door hoe-kige vlakke papeltjes, die meer op de buig- dan op de strekzijden gelokaliseerd zijn; soms zijn witte veldjes en fijne witte streepjes zichtbaar (striae van Wickham). Er is in eerste instantie geen schilfering aanwezig.

*Cutane discoïde lupus erythematosus*: huidafwijking bestaande uit vrij scherp begrensde, rode plekken met vastzittende schilfers meestal op de aan de zon blootgestelde huid (gezicht, armen en coeur).

*Secundaire syfilis*: vluchtige huidafwijkingen palmoplantair en op de romp (roseolen) met algemene klachten als koorts, hoofdpijn en een gegeneraliseerde lymfadenopathie; deze verschijnselen verdwijnen binnen drie maanden spontaan (zie de NHG-Standaard Het soa-consult).

## RICHTLIJNEN BELEID

### Voorlichting

De huisarts geeft informatie over de volgende aspecten.

- *Aandoening*. Psoriasis is een chronische huidziekte met een genetische predispositie, waarvan de huidafwijkingen uitgelokt kunnen worden door omgevingsfactoren. Bij psoriasis is sprake van een versnelde verhoorning van de opperhuid door een onderliggend ontstekingsproces. Beschadiging van de huid en zonlicht zijn beïnvloedende factoren. Van sommige geneesmiddelen zijn er meldingen van een ongunstige werking op psoriasis. Het beloop van psoriasis gaat gepaard met exacerbaties en remissies. Psoriasis kan gepaard gaan met gewrichtsklachten

en nagelafwijkingen. Psoriasis is geen besmettelijke aandoening, zoals sommige patiënten denken.

- Bij *psoriasis guttata* wordt uitgelegd dat de aandoening bij kinderen soms spontaan binnen vier tot zes weken geneest. Recidieven komen zelden voor. Bij volwassenen heeft deze aandoening in de regel een meer chronisch beloop.
- *Roken en alcoholgebruik* zijn geassocieerd met een verhoogd risico op psoriasis.
- *Erfelijkheid*. Het risico op het krijgen van psoriasis is circa 10% als één ouder psoriasis heeft en ongeveer 50% als beide ouders psoriasis hebben.
- *Therapeutische mogelijkheden*. Geen enkele behandeling geeft definitieve genezing. Indifferentie middelen, lokale corticosteroiden en vitamine-D-analogen die op de aangedane huid worden aangebracht zijn in het algemeen de eerste stap in de behandeling en zijn effectief en veilig. Bij maximaal de helft van de patiënten treedt hiermee een aanzienlijke verbetering op of verdwijnen de afwijkingen, maar dit effect is meestal tijdelijk.
- Bij onvoldoende effect kunnen in de tweede lijn intensievere vormen van lokale behandeling, lichttherapie of systemische middelen worden toegepast.<sup>20</sup> Als een acceptabele remissie is bereikt, zal minder frequente of minder intensieve onderhoudsbehandeling vaak nodig blijven.
- *Kwaliteit van leven*. In de dagelijkse praktijk bestaat een enorme variatie tussen de uitgebreidheid van psoriasis en de invloed op de kwaliteit van leven. De ernst van psoriasis wordt niet alleen bepaald door het percentage van het lichaamsoppervlak dat is aangetast, maar ook door de plaats waar de psoriasis zich manifesteert. Lokalisatie op met name handen, voeten, gelaat of genitale regio kan grote negatieve invloed hebben op het sociale functioneren (sportbeoefening, relaties) en kan invloed hebben op de beroepskeuze.
- Sommige patiënten gaan op zoek naar alternatieve behandelmethoden. Het effect hiervan is onvoldoende onderzocht en onvoorspelbaar. Complementaire of alternatieve geneeswijzen

kunnen ook bijwerkingen hebben.<sup>21</sup>

De huisarts wijst de patiënt op het bestaan van de Psoriasis Vereniging Nederland en de Psoriasis Federatie Nederland.<sup>22</sup> In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over psoriasis op de NHG-publiekswaarsite [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl) of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven (via het HIS). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

### Niet-medicamenteuze behandeling

Wanneer de huidafwijkingen grote invloed hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt, bespreekt de huisarts met de patiënt de mogelijkheden voor psychosociale ondersteuning (bijvoorbeeld praktijkondersteuner GGZ, maatschappelijk werk of psycholoog).

### Medicamenteuze behandeling

De medicamenteuze behandeling van psoriasis en plaque en psoriasis guttata is symptomatisch en heeft tot doel om een aanzienlijke verbetering of verdwijnen van de huidafwijkingen te bewerkstelligen.

Er is voldoende bewijs voor de werkzaamheid van lokale behandeling met corticosteroiden en vitamine-D-analogen bij volwassenen. Veel praktische adviezen, zoals het verwijderen van de schilferlaag of het gebruik van indifferente middelen, berusten daarentegen op ervaring. Er is beperkt bewijs voor werkzaamheid van corticosteroiden en vitamine-D-analogen bij kinderen. Ook voor werkzaamheid van corticosteroiden en vitamine-D-analogen bij langer durend gebruik is het bewijs beperkt.

- De therapiekeuze hangt af van de ernst, uitgebreidheid en lokalisatie van de laesies, van de leeftijd van de patiënt en van de door de patiënt ervaren last. Vanwege het chronische karakter van psoriasis bepalen eerdere ervaringen van de patiënt met de genoemde middelen mede de keuze.
- Geef bij psoriasis en plaque altijd een indifferent middel als basisbehandeling en volg verder het stappenplan.
- Wanneer een vermoeden van inductie

of verergering van psoriasis door een geneesmiddel bestaat, beslist de huisarts in overleg met de patiënt of het betreffende geneesmiddel (op proef) wordt gestaakt of wordt gecontinueerd.

#### Voorkeursmiddelen

Voor de lokale behandeling zijn in Nederland de volgende middelen geregistreerd: ditanol, koolteer, lokale corticosteroiden<sup>23</sup> en vitamine-D-analogen.<sup>24</sup> Voor gebruik in de eerste lijn gaat de voorkeur uit naar lokale corticosteroiden en vitamine-D-analogen. Vanwege de geur, de verkleuring van kleding en linnengoed en de voorzorgsmaatregelen die men moet treffen voor applicatie, worden teerpreparaten in de eerste lijn niet aangeraden, behalve de shampoo met koolteer voor de behaarde hoofdhuid.<sup>25</sup>

Ditanol wordt vanwege de bijwerkingen en de bewerkelijkheid van de toepassing in de eerste lijn niet meer aanbevolen.<sup>26</sup> Topicale calcineurineremmers (tacrolimus en pimecrolimus) zijn effectief gebleken bij de behandeling van psoriasis, maar zijn in Nederland hiervoor niet geregistreerd. Dermatologen passen calcineurineremmers – off-label – vooral toe bij psoriasis in het gelaat en in lichaamspleoien. Gebruik in de huisartsenpraktijk wordt afgeraden vanwege onzekerheid over de veiligheid op lange termijn.<sup>27</sup>

#### Applicatievorm

Bij de lokale behandeling heeft een zalfbasis de voorkeur omdat een zalf werkzaam lijkt te zijn dan andere bases, maar sommige patiënten vinden het prettiger een crème of gel te gebruiken. De voorkeur voor een zalfbasis is gebaseerd op ervaring. Naast het feit dat zalf minder snel intrekt, is die ook minder

goed met water afwasbaar, dit in tegenstelling tot een crème. Voor toepassing op de behaarde hoofdhuid is een lotion of emulsie of gel het meest geschikt.<sup>28</sup>

#### Stapsgewijze behandeling

- De huisarts stelt samen met de patiënt de behandelvoorkeur en de behandeldoelen op, waarbij aan de orde komen: ernst van de huidafwijkingen, invloed op de kwaliteit van leven, controles, de verwachtingen en de eigen inzichten van de patiënt en verandering van behandeling (ander therapierégime, verandering dosering) bij onvoldoende effect.
- Na afweging van de voor- en nadelen van de behandeling kan de patiënt ook besluiten daarvan af te zien.
- Als de patiënt instemt met behandeling, dan is uitleg en mondelinge en schriftelijke instructie over het smeren belangrijk voor een optimaal effect. Voor een hulpmiddel ter bepaling van de hoeveelheid te gebruiken zalf/crème per lichaamsdeel,<sup>29</sup> uitgedrukt in het aantal vingertopeenheden, zie [tabel 1]. Voor de maximale weekdosering van vitamine-D-analogen en corticosteroiden, zie [tabel 2].
- Volg vervolgens het onderstaande stappenplan [tabel 3],<sup>30</sup> waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen:
  - volwassenen met erupties op andere lokalisaties dan het gelaat of lichaamspleoien.
  - volwassenen met erupties in het gelaat of lichaamspleoien, en kinderen.

#### Basisbehandeling

Geef altijd een indifferent middel, zoals cetomacrogolzalf FNA, lanettezalf FNA, vaselinecetomacrogolcrème FNA, vaselinlanettecrème FNA, koelzalf FNA of cetomacrogolcrème FNA.<sup>31</sup> De voorkeur van de patiënt speelt een belangrijke rol

in de keuze van het indifferente middel. Uit ervaring blijkt dat een indifferent middel bij psoriasis een gunstig effect op de huid heeft (vermindering schilfering, versterking barrièrefunctie, hydratatie en vermindering irritatie). Breng het indifferente middel niet tegelijkertijd met een eventueel lokaal corticosteroid of vitamine-D-analoog aan, maar bijvoorbeeld één uur of langer erna. Behandeling ter verwijdering van een schilferlaag is raadzaam, maar dient voorzichtig te gebeuren om beschadiging van de huid en daarmee een verhoogd risico op verergering van psoriasis te voorkomen.

#### Schilferlaag behaarde hoofdhuid

- Bij lichte vormen van psoriasis op de behaarde hoofdhuid van volwassenen en kinderen kan de huisarts de behandeling beperken tot het voorschrijven van een koolteershampoo. De shampoo dient als volgt te worden toegepast: het haar natmaken, de shampoo inmasseren, ten minste dertig seconden laten inwerken, uitspoelen; dit aansluitend nog eenmaal herhalen. Dit dient de eerste tien dagen iedere twee dagen te gebeuren, daarna ten minste twee of drie maal per week, totdat het resultaat minder frequente behandeling toelaat. Tijdens een dergelijke behandeling kan een gewone shampoo gebruikt worden om het haar te wassen.
- Gebruik bij een dikke schilferlaag op de behaarde hoofdhuid salicylzuur 10% in lanettesmeersel FNA, 's avonds aanbrenge, totdat de schilferlaag is verdwenen (meestal binnen 2 tot 3 dagen); 's ochtends de schilfers door kammen voorzichtig verwijderen en daarna het haar uitwassen met gewone shampoo en vervolgens wassen met koolteershampoo.
- Pas bij zeer dikke schilferlagen op de behaarde hoofdhuid een basisvet als cetomacrogolzalf FNA met 25% cetiol V toe om de schilferlaag te verweken, 's avonds aanbrenge en 's ochtends de schilfers door kammen voorzichtig verwijderen en daarna het haar uitwassen met gewone shampoo en ten slotte wassen met koolteershampoo.

Tabel 1 Hoeveelheid te gebruiken crème of zalf per applicatie

Aantal vingertopeenheden* per keer smeren						
Leeftijd	Hoofd en hals	Arm en hand	Been en voet	Romp (voorkant)	Rug en billen	Hele lichaam
> 10 jaar	2,5	4 (alleen hand: 1)	8 (alleen voet: 2)	7	7	40,5 <sup>†</sup>
6-10 jaar	2	2,5	4,5	3,5	5	24,5
3-5 jaar	1,5	2	3	3	3,5	18

\* een vingertopeenheid komt ongeveer overeen met 0,5 gram.

† komt overeen met 140 gram zalf per week bij 1 dd smeren.

**Tabel 2** Maximaal toe te passen hoeveelheid corticosteroiden en vitamine-D-analoog per week bij langdurig gebruik

Leeftijdsgroep	Klasse 2	Klasse 3	Vit-D-analoog	Klasse 4
Volwassenen en kinderen > 10 jaar	100 g	100 g	100 g	50 g
Kinderen 2-10 jaar	60 g	50 g	50 g (< 6 jaar 30 g)	Niet toepassen

**Schilferlaag elders op het lichaam**

- Gebruik bij een dikke schilferlaag elders op het lichaam bijvoorbeeld salicylzuur 10% in vaselinelannettecrème FNA.

**Volwassenen met erupties op andere lokaliteiten dan gelaat of lichaamspleoien.**

Dit stappenplan kan ook worden toegepast bij psoriasis op de behaarde hoofdhuid.

**Stap 1**

- Start met een klasse-3-corticosteroid als monotherapie gedurende 4 weken, *eenmaal daags* dun aan te brengen, bijvoorbeeld betamethasonvaleraat 0,1% zalf, crème, emulsie of lotion, of een ander klasse-3-preparaat.

**Stap 2**

- Kies bij onvoldoende effect van stap 1 (ondanks goede therapietrouw) voor een *combinatiebehandeling* van een klasse-3-corticosteroid met een vitamine-D-analoog gedurende 4 weken. Geef een vitamine-D-analoog, *eenmaal daags* 's ochtends, bijvoorbeeld calcitriolzalf 3 microg/g en een klasse-3-corticosteroid *eenmaal daags* 's avonds.
- Eventueel kan deze combinatiebehandeling in de vorm van een (duurder) *combinatiepreparaat* calcipotriol/betamethasondipropionaat, *eenmaal daags* dun aan te brengen gel of zalf, gegeven worden als dit meerwaarde voor de patiënt heeft. De gel is ook geschikt voor toepassing op het behaarde hoofd.

**Stap 3**

- Ga bij onvoldoende effect van stap 2 (ondanks goede therapietrouw) over op een klasse-4-corticosteroid gedurende 4 weken, *eenmaal daags* dun aan te brengen, bijvoorbeeld clobetasolpropionaat 0,05% zalf, crème, lotion, shampoo of schuim.
- Bij een enkele hardnekkige laesie kan gebruikgemaakt worden van een klasse-3-corticosteroid onder occlusie. Breng dit (bijvoorbeeld onder een hydrocolloïd verband) om de 3 dagen aan gedurende maximaal 2 weken.

**Volwassenen met erupties in het gelaat en/of in de lichaamspleoien, en kinderen****Stap 1**

- Start met een klasse-2-corticosteroid als monotherapie gedurende 4 weken, eenmaal daags dun aan te brengen, bijvoorbeeld triamcinolonacetonidezalf 0,1%, crème, vaselinecrème of smeersel, of hydrocortisonbutyraatcrème 0,1%, vetcrème, emulsie, gel of lotion.

**Stap 2**

- Ga bij onvoldoende effect van stap 1 over op een combinatiebehandeling van een klasse-2-corticosteroid met een vitamine-D-analoog gedurende 4 weken. Geef een vitamine-D-analoog, zoals calcitriol zalf 3 microg/g, eenmaal daags 's ochtends en het klasse-2-corticosteroid eenmaal daags 's avonds.

**Vervolgbehandeling en adviezen na (acceptabele) remissie**

- Adviseer niet te lang en te heet te douchen of te baden en weinig zeep te gebruiken.

**Tabel 3** Basisbehandeling en stappenplan**Basisbehandeling**

- Behandel continu met een indifferent middel. Houd rekening met de voorkeur van de patiënt.
- Breng het indifferent middel niet tegelijkertijd met een eventueel lokaal corticosteroid of vitamine-D-analoog aan, maar bijvoorbeeld 1 uur of langer erna.
- Verwijdering van de (dikke) schilferlaag is wenselijk. Week de schilfers met een vette zalf en verwijder de schilfers door voorzichtig te kammen, omdat beschadiging van de huid de psoriasis kan verergeren. Meestal verdwijnt de schilferlaag in 2 tot 3 dagen.

**Stappenplan. Lokale medicamenteuze behandeling**

*Volwassenen met erupties op het behaarde hoofd of andere lokaliteiten dan gelaat en/of lichaamspleoien*

**Stap 1**

- Klasse-3-corticosteroid, eenmaal daags, gedurende 4 weken.

**Stap 2**

- Bij onvoldoende effect stap 1: combinatiebehandeling met vitamine-D-analoog in de ochtend en een klasse-3-corticosteroid in de avond gedurende 4 weken.
- Overweeg of het (duurdere, eenmaal daags aan te brengen) combinatiepreparaat meerwaarde heeft voor de patiënt.

**Stap 3**

- Bij onvoldoende effect stap 2: klasse-4-corticosteroid, eenmaal daags, gedurende 4 weken.
- Bij hardnekkige schilfering: overweeg een klasse-3-corticosteroid onder occlusie.

*Volwassenen met erupties in het gelaat en/of in de lichaamspleoien, en kinderen*

**Stap 1**

- Klasse-2-corticosteroid, eenmaal daags, gedurende 4 weken.

**Stap 2**

- Bij onvoldoende effect stap 1: combinatiebehandeling met vitamine-D-analoog in de ochtend en een klasse-2-corticosteroid in de avond gedurende 4 weken.

- Handhaaf het dagelijks gebruik van indifferente middelen, zie [tabel 3].
- Ga bij voldoende resultaat door met het betreffende medicamenteuze middel op 'zo nodig'-basis. Kies daarom bij voldoende resultaat met een corticosteroid na maximaal 4 weken voor een intermitterende behandeling, tot het minimale aantal dagen, waarbij het resultaat voldoende blijft.
- Als leidraad kan het op consensus gebaseerde basisafbouwschema corticosteroiden dienen [tabel 4].
- Wijs de patiënt bij verzoek om een herhaalrecept op de onwenselijkheid van continu dagelijks gebruik van corticosteroiden vanwege de kans op bijwerkingen en het relatief ongevoelig worden van de psoriasisplekken voor deze middelen. Over het effect van toepassing van vitamine-D-analogen op lange termijn is weinig bekend.

**CONTROLE EN VERWIJZING****Controle**

- Maak vier weken na de start van de behandeling een controleafspraak, bij gebruik van een corticosteroid onder occlusie of bij gebruik van middelen ter ontschilfering na twee weken; bij onvoldoende ontschilfering kan toepassing van het ontschilferingsmiddel nog

**Tabel 4** Basisafbouwschema corticosteroiden, bij een eenmaal daagse applicatie

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7
Zaterdag	i	i	i	i	i	i	i
Zondag	c	i	i	i	i	i	i
Maandag	c	c	i	i	i	i	i
Dinsdag	c	c	c	i	i	i	i
Woensdag	c	c	c	c	i	i	i
Donderdag	c	c	c	c	c	i	i
Vrijdag	c	c	c	c	c	c	i

c: insmeren met corticosteroidzalf of -crème.

i: insmeren met indifferente middelen.

een week worden voortgezet.

- Ga bij onvoldoende resultaat en voldoende therapietrouw over op een volgende stap. Spreek daarna steeds een vierwekelijkse controle af, en stel zo nodig de behandelwijze bij tot het behandeldoel is bereikt.
- Ga bij de controle na of het behandeldoel is bereikt en vraag naar de tevredenheid over de behandelwijze en de therapietrouw. Indien werk een rol speelt bij het beloop van de psoriasis, dan is overleg met de bedrijfsarts gewenst.
- Ga na of het de patiënt lukt de lokale middelen op alle aangedane delen van het lichaam aan te brengen; overweeg bij problemen de thuiszorg in te schakelen.
- Jaarlijkse controle van patiënten wordt aanbevolen bij chronisch gebruik van lokale middelen.

#### Verwijzen<sup>32</sup>

In de tweede lijn kan, naast intensivering van de lokale behandeling, lichttherapie of systemische therapie gegeven worden. Lichttherapie kan ook in de thuissituatie worden toegepast.

Indicaties voor verwijzing zijn:

- onzekerheid over de diagnose psoriasis. Verwijzen heeft de voorkeur boven teledermatologie, omdat een goede diagnose, met name wanneer de diagnose niet duidelijk is, à vue beter te stellen is;
- onvoldoende of niet bereiken van de behandeldoelen met lokale therapie volgens het stappenplan;
- erythrodermie en andere gevallen waarbij > 5% van het lichaamsoppervlak is aangedaan, omdat dan eerder systemische therapie is geïndiceerd;
- (gegeneraliseerde) psoriasis pustulosa;
- psoriasis guttata met onvoldoende verbetering met lokale therapie na twee tot

vier weken;

- artritis of artralgie waarbij een NSAID na vier weken onvoldoende effect heeft: verwijst naar de reumatoloog, en bij een matig tot ernstige psoriasis ook naar de dermatoloog.

#### Samenwerking

De huisarts en dermatoloog zorgen voor een goed gedocumenteerde verwijst- respectievelijk terugverwijstbrief, ontleend aan de richtlijn Informatie-uitwisseling tussen huisarts en specialist bij verwijzingen (HASP) (NHG 2008<sup>33</sup>).

Bij een verwijzing naar de dermatoloog vermeldt de huisarts in de verwijstbrief:

- huidige medicatie voor psoriasis;
- voorgaande medicamenteuze behandeling van psoriasis: hoe lang gebruikt, met welk effect, therapietrouw, eventuele bijwerkingen en reden van staken behandeling;
- kwaliteit van leven met psoriasis;
- intoxicaties (roken, alcohol);
- voorkomen van psoriasis en artritis psoriatica (bij patiënt zelf en in de familie);
- dermatologische voorgeschiedenis;
- comorbiditeit;
- intoleranties, allergieën;
- actueel medicatieoverzicht.

Bij de terugverwijzing door de dermatoloog naar de huisarts vermeldt deze in de brief ten minste:

- het advies ten aanzien van lokale therapie; welk middel, hoe vaak en hoe lang;
- een eventueel stappenplan;
- indicaties voor terugverwijzing of overleg.

Bij de start van de systemische therapie stelt de dermatoloog de huisarts voer

spoedig mogelijk hiervan op de hoogte vanwege mogelijke bijwerkingen of interacties met andere medicatie (zie *Aandachtspunten voor de huisarts bij toepassing van systemische middelen in de tweede lijn*).

#### Aandachtspunten voor de huisarts bij toepassing van systemische middelen in de tweede lijn

Methotrexaat, ciclosporine, acitretine, fumaraten en biologicals (TNF-alfa-blokkers) worden door de dermatoloog gebruikt bij de behandeling van psoriasis.

Ook de huisarts heeft een rol in een veilige en verantwoorde toepassing van deze medicatie. Zie voor uitgebreide informatie rond interacties en bijwerkingen van deze geneesmiddelen het Farmacotherapeutisch Kompas ([www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)) of de richtlijn Verantwoord gebruik van biologicals ([www.huidarts.info/document](http://www.huidarts.info/document)).

Daarnaast zal de huisarts geconfronteerd worden met vragen rond het gebruik van deze geneesmiddelen.<sup>33</sup>

Comedicatie:

- *Methotrexaat*. Patiënten die methotrexaat gebruiken, mogen geen trimethoprimbevattende preparaten, zoals cotrimoxazol, gebruiken in verband met de sterk verhoogde kans op leukopenie. Aangeraden wordt om zeer zorgvuldig te zijn bij het overnemen van herhaalreceptuur van de reumatoloog of dermatoloog, aangezien fouten met dodelijke afloop zijn voorgekomen bij het voorschrijven van methotrexaat door huisartsen. Om bijwerkingen te voorkomen moeten patiënten die methotrexaat gebruiken foliumzuur voorgeschreven krijgen.
- *Ciclosporine*. De plasmaconcentratie en daarmee de (nephrotoxiciteit) van ciclosporine kan stijgen door middelen die CYP3A4 remmen, zoals amiodaron, diltiazem, verapamil, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, claritromycine en erytromycine. In voorkomende gevallen verdient het aanbeveling te overleggen met de apotheker over interacties van comedicaatie met methotrexaat of ciclosporine.
- *Zwangerschap en kindervens*. Methotrexaat, ciclosporine, acitretine en bio-



logicals worden ontraden bij zwangerschap. Daarnaast dient bij sommige middelen voor het starten én na het staken gedurende kortere of langere tijd betrouwbare anticonceptie gebruikt te worden. Raadpleeg hiervoor zo nodig het Farmacotherapeutisch Kompas.

- **Infectie.** Door immunosuppressie vergroten methotrexaat en ciclosporine de kans op infecties. Tijdens het gebruik van biologicals worden de symptomen van infecties vaak gemaskeerd. Meer specifiek kunnen TNF-alfa-blokkers latente of inactieve tuberculose reactiveren. Bij intercurrente ernstige infecties dient het gebruik van biologicals tijdelijk te worden onderbroken. De behandeling van deze infecties is niet anders dan gebruikelijk.
- **Griepvaccinatie.** Patiënten met psoriasis die methotrexaat, ciclosporine of biologicals gebruiken hebben een indicatie voor een griepvaccinatie (zie de NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie).
- **Maligniteiten.** Net als bij andere immunosuppressieve therapieën lijkt er een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, en met name na veel uv-expositie van de huid. De incidentie van maligniteiten lijkt vooral afhankelijk van de mate en de duur van immunosuppressie.
- **Operatieve ingrepen.** Men kan bij voorgenomen 'niet-vieze' operatieve ingrepen het gebruik van TNF-alfa-blokkers in de perioperatieve fase voortzetten, omdat er geen aanwijzingen zijn voor een verhoogd risico op postoperatieve wondgenezingsstoornissen of infectie. Bij individuele patiënten (met name bij comorbiditeit als diabetes mellitus of bij een mogelijk besmet operatiegebied) kan overwogen worden toch te stoppen met TNF-alfa-blokkers. Bij bloedige tandheelkundige ingrepen gedurende immuunsuppressie door biologicals kan men overwegen om antibiotische profylaxe toe te dienen.

- **Verblijf elders.** Het wordt de patiënt aangeraden om op reis een document of verklaring mee te nemen waarin staat welke medicijnen voor wie meegenomen worden en waarin ook de contactgegevens van de medisch specialist en het ziekenhuis worden vermeld. Een patiënt die naar het buitenland wil reizen, wordt geadviseerd dit vooraf met de behandelend arts te bespreken. Het wordt afgeraden om bij het gebruik van biologicals naar landen te reizen zonder goede medische en hygiënische voorzieningen of naar gebieden waarvoor toediening van een levend vaccin vereist is. Mocht men

toch naar het buitenland moeten, dan is het advies om de risico's te schetsen met het in acht nemen van de epidemiologische cijfers van de GGD/RIVM. Vaccinaties met levend vaccin mogen niet worden toegepast bij immunosuppressieve geneesmiddelen.

© 2014 Nederlands Huisartsen Genootschap

## NOTEN EN LITERATUUR

Zie voor de noten en de literatuur [www.nhg.org](http://www.nhg.org), rubriek NHG-Standaard.

### Totstandkoming

In januari 2010 werd besloten tot (de derde) herziening van de NHG-Standaard Psoriasis. In de loop van 2010 startte een werkgroep Psoriasis die een conceptversie heeft gemaakt.

De werkgroep bestond uit de volgende leden: J.W. Ek, huisarts te Hoozeveer; H. Lantinga, huisarts te Groningen; dr. L.L.A. Lecluse, als dermatoloog verbonden aan het AMC te Amsterdam; dr. A.J. Oosting, als dermatoloog verbonden aan het Spaarne Ziekenhuis te Hoofddorp; P.G. van Peet, huisarts te Voorhout; dr. Ph.I. Spuls, als dermatoloog verbonden aan het AMC te Amsterdam en H.S. Visser, huisarts te Zevenhuizen.

Dr. B.G.M. Kolnaar begeleidde de werkgroep tot 1 januari 2013; W.H. Eizenga nam deze begeleiding over en deed de redactie. Zij zijn beiden huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap; dr. R.M.M. Geijer was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker van deze afdeling, M.M. Verduijn als senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie. E. Oosterberg, huisarts, was betrokken als medewerker van de afdeling Implementatie.

Door geen van de leden van de werkgroep werd belangenverstrengeling gemeld. Meer details hierover zijn te vinden in de webversie van de standaard op [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

In juni 2013 werd de ontwerpstandaard voor commentaar naar vijftig willekeurig uit het NHG-ledenbestand gekozen huisartsen gestuurd. Er werden zeven commentaarformulieren retour ontvangen. Tevens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten M.L.H.A. van Oppenraay, apotheker en redacteur van het Farmaco-

therapeutisch Kompas namens het CVZ te Diemen; prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, hoogleraar Vrouwenstudies Medische Wetenschappen, verbonden aan het Radboudumc te Nijmegen, afdeling Eerstelijns-geneeskunde/Vrouwenstudies Medische Wetenschappen; dr. J. Oltvoort, senior beleidsadviseur, werkzaam bij Nefarma; D. Dost, apotheker, M. Le Comte, apotheker, K. de Leest, apotheker, P.N.J. Langendijk, ziekenhuisapotheker, K. Hagendoorn-Becker, apotheker, S.F. Harkes-Idzinga, apotheker en F. Acarer, apotheker, allen namens het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum; G.W. Saleminck, medisch adviseur bij Zorgverzekeraars Nederland; dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur van Huisarts en Wetenschap; dr. D. Bijl, arts-epidemioloog en hoofdredacteur van het Geneesmiddelenbulletin; J.G. Bakker, bedrijfsarts-klinisch arbeidsgeneeskundigen namens de NVAB; prof.dr. B.A.C. Dijkmans, directeur ad interim van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft.

R.J. Hinloopen en D. Soeters hebben namens de NAS tijdens de commentaarronde beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. In oktober 2013 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie.

De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. Tevens zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org)).

## NOTEN

### 1 Uitgebreidheid van de huidafwijkingen, kwaliteit van leven en ziekteverzuim

Bij de diagnostiek en de behandeling van psoriasis worden voor het bepalen van de ernst diverse meetinstrumenten gehanteerd. Veel gehanteerde maten van ernst zijn de *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*, de *Body Surface Area (BSA)*, de *Dermatology Index of Disease Severity (DIDS)*, en de *Physician's Global Assessment (PGA)*, die alle gebaseerd zijn op het perspectief van de arts. Deze meetinstrumenten zijn niet gevalideerd om de klinische respons in de dagelijkse praktijk vast te stellen [Spuls 2010].

Om het perspectief van de patiënt vast te stellen worden voornamelijk vragenlijsten gehanteerd. Veelgebruikte instrumenten in onderzoeken om het patiëntperspectief vast te stellen zijn de SF-36® Health Survey, de *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* and de *Psoriasis Disability Index (PDI)* [Feldman 2005]. Geen enkel instrument is internationaal als standaard erkend.

Psoriasis kan grote invloed hebben op het emotionele welzijn, het sociale functioneren, productiviteit op werk of school, en zelfbeeld [De Arruda 2001]. De negatieve invloed van psoriasis op de kwaliteit van leven blijkt vergelijkbaar met die van ischemische hartziekten, diabetes, depressie of kanker [Rapp 1999]. De klinische ernst van de aandoening blijkt niet goed te correleren met de invloed op de kwaliteit van leven [Fortune 1998].

Uit onderzoek in Groot-Brittannië onder patiënten met ernstige psoriasis (n = 369) bleek dat eenderde van de patiënten zonder werk dit relateerde aan de aandoening [Finlay 1995]; werkende patiënten vielen 26 dagen per jaar uit door de aandoening. Patiënten met psoriasis bleken meer alcohol te gebruiken en meer te roken dan mensen zonder deze ziekte.

**Conclusie:** de klinische ernst van de aandoening blijkt niet goed te correleren met de invloed op de kwaliteit van leven. Psoriasis blijkt bij patiënten vaak meer impact te hebben op de ziektelast dan op grond van de objectieve ernst wordt vermoed. Voor de huisarts is er geen valide, betrouwbaar en praktisch bruikbaar instrument om zowel de uitgebreidheid van de aandoening als de invloed op de kwaliteit van leven vast te stellen.

Dit impliceert dat de behandelaar behalve aan de klinische ernst van de aandoening ook aandacht dient te besteden aan de invloed van de ziekte op de leefstijl en op de dagelijkse werkzaamheden. Aandacht voor de meest hinderlijke aspecten van de aandoening en de behandeling, maar ook voor de verwachtingen van de behandeling kan bijdragen aan een gezamenlijk met de patiënt op te stellen behandeldoel.

### 2 Richtlijnen

Richtlijn psoriasis, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) 2011.

### 3 Ernst

Voor de indeling in ernstgraden sluit de werkgroep aan bij de indeling die wordt gehanteerd door de American Academy of Dermatology, waarbij de *Body Surface Area (BSA)* wordt gebruikt om de uitgebreidheid van de psoriasislaesies vast te stellen [Callen 2003].

Bij een donkere huid is roodheid niet goed waarneembaar. Na genezing blijft een gehypopigmenteerd of gehyperpigmenteerd gebied bestaan, dat langzaam weer pigmenteert [Faber 2006].

### 4 Erythrodermie

Naast de genoemde psoriasisvormen komt – zeer zelden – erythrodermatische psoriasis voor, gekenmerkt door een generaliseerd erytheem met schilfering. Deze erythrodermie berust op een progressieve verslechtering van pre-existente psoriasis. Door vaatverwijding van vrijwel het gehele huidoppervlak verliest de patiënt veel vocht en warmte. Ook kunnen veel eiwitten verloren gaan door de uitgebreide schilfering. De hiermee gepaard gaande interne complicaties maken dat

deze aandoening potentieel levensbedreigend is [Sillevis Smitt 2009].

### 5 Artritis psoriatica

Artritis psoriatica wordt gedefinieerd als een artritis geassocieerd met psoriasis. De frequentie van voorkomen van artritis psoriatica varieert van 5 tot 40% in de verschillende onderzoeken. Gebrek aan gevalideerde diagnostische criteria en verschillen in onderzoekspopulatie zijn hier debet aan [Helliwell 2005]. Onderzoek naar het voorkomen van artritis psoriatica in de huisartsenpraktijk is niet gevonden. In een populatieonderzoek in de VS over de periode 1982 tot 1991 bleek 6,3% van de psoriasispatiënten artritis psoriatica te hebben. Artritis psoriatica was hierbij gedefinieerd als een inflammatoire artritis bij bevestigde psoriasis [Shbeeb 2000].

In de meeste onderzoeken worden de criteria van Moll en Wright gebruikt:

- aanwezigheid inflammatoire artritis (perifere artritis en/of sacro-iliitis of spondylitis);
- aanwezigheid psoriasis en afwezigheid van een serologische testuitslag wijzend op RA.

Moll en Wright beschreven vijf subgroepen van artritis psoriatica: DIP alleen, asymmetrische oligoarthritis, polyarthritis, spondylitis en artritis mutilans (ernstige aantasting van de gewrichten). Over de waarde van deze criteria bestaat discussie [Helliwell 2005]. Over het natuurlijk beloop van artritis psoriatica is geen onderzoek gevonden. Evenmin is duidelijk of behandeling van psoriasis leidt tot een lagere incidentie van artritis psoriatica [Menter 2011]. Het risico op artritis is groter naarmate de psoriasis uitgebreider is.

Het klinisch beeld van artritis psoriatica varieert. De meerderheid van de psoriasispatiënten lijkt een oligoarthritis te hebben. Bij langer bestaan kan zich een polyarthritis ontwikkelen. Opmerkelijke kenmerken van artritis psoriatica zijn de betrokkenheid van de distale gewrichten, en ook het voorkomen van artriden op een rij, zoals betrokkenheid van alle gewrichten van één vinger (dactylitis). Ook aanwezigheid van extra-artculaire manifestaties, zoals enthesitis en tenosynovitis, is kenmerkend voor artritis psoriatica. In het eerdergenoemde populatieonderzoek bleek 91% oligoarthritis te hebben, 3% polyarthritis en 6% spondylitis. De knieën (14/66) en de proximale interphalangeale gewrichten van handen (10/66) en voeten (6/66) waren de meest aangedane gewrichten. Geen van de patiënten ontwikkelde een ernstige vorm van artritis gedurende een gemiddelde follow-upperiode van 7,2 jaar.

Artritis psoriatica kan een lastige diagnose zijn, vooral als de artritis niet acuut is of met weinig klachten gepaard gaat. Ook het gebrek aan een vast patroon van aangedane gewrichten en een wisselende intensiteit van de psoriasis in de tijd spelen een rol. Bij een deel van de patiënten gaat de artritis gepaard met ontwikkeling van gewrichtsschade en beperkingen. Progressie van de gewrichtsschade lijkt voornamelijk te worden bepaald door het aantal aangedane gewrichten [Gladman 2005].

Op basis van consensus wordt geadviseerd om bij een artralgie, zonder aanwijzingen voor artritis, de patiënt met een NSAID te behandelen gedurende maximaal 4 weken. Wanneer daarna nog klachten blijven bestaan verdient het aanbeveling de patiënt te verwijzen naar de reumatoloog.

**Conclusie:** de frequentie van voorkomen van artritis psoriatica varieert van 5 tot 40%, afhankelijk van de onderzochte populaties. Uit een populatieonderzoek bleek dat artritis psoriatica bij ongeveer 6% van de patiënten met psoriasis voorkomt. Bij ongeveer 90% ging het om een oligoarthritis van voornamelijk hand of knie. Bij een deel van de patiënten ontwikkelde zich ernstige gewrichtsschade. Progressie van gewrichtsschade wordt bepaald door het aantal aangedane gewrichten. Herkenning van artritis psoriatica kan moeilijk zijn, omdat naast de articulaire symptomen ook extra-artculaire symptomen kunnen voorkomen en de symptomen soms discreet zijn zoals een milde

enthesitis (ontsteking van aanhechting van pezen of ligamenten aan botweefsel).

### 6 Nagelafwijkingen bij psoriasis

Naar schatting 25 tot 50% van de patiënten met psoriasis heeft nagelafwijkingen. Artritis psoriatica van de vingergewrichten gaat bij ongeveer 80% van de patiënten gepaard met nagelafwijkingen [Baran 2010]. Van de psoriatische nagelafwijkingen komen putjesnagels en onycholyse het meest frequent voor. Daarnaast komen witte verkleuring (leuconychia), bruine nagels ('olievlekfenomeen'), dystrofie en subunguale hyperkeratose voor. In een Cochrane-review werden de effectiviteit en veiligheid van behandeling van nagelpsoriasis bij volwassenen > 18 jaar onderzocht. Achttien onderzoeken (n = 1266) werden geselecteerd; in 6 onderzoeken werd topische therapie vergeleken met placebo, in 3 onderzoeken werd 2 topische therapieën met elkaar vergeleken, in 1 onderzoek werd een topische therapie vergeleken met een systemische behandeling, in 2 onderzoeken werden systemische therapieën vergeleken, in 3 onderzoeken werd de toepassing van biologics vergeleken met placebo en in 3 onderzoeken werd radiotherapie vergeleken met placebo. Als uitkomstmaat werden een nagelpsoriasis score, een globale beoordeling door een specialist of globale beoordeling door de patiënt gehanteerd. De geïncludeerde onderzoeken vertoonden een grote mate van heterogeniteit. De kwaliteit van de onderzoeken was matig. Meta-analyse van de data was niet mogelijk. Er was beperkt bewijs voor effectiviteit, vaak gebaseerd op 1 onderzoek. In 5 onderzoeken werd significante verbetering gezien van nagelpsoriasis vergeleken met placebo: infliximab (5 mg/kg), golimumab (50 mg en 100 mg), oppervlakkige radiotherapie, *electron beam*, and *grenz rays*. Het bewijs voor het gebruik van topische therapie bij nagelpsoriasis was niet conclusief. Uit observationeel onderzoek zijn er aanwijzingen dat langdurige topische therapie (betamethasoncrème of calcipotriolcrème gedurende 5 maanden) bij met name subunguale hyperkeratose effectief is [De Vries 2013, Jiaravuthisan 2007].

**Conclusie:** behandeling met systemische middelen kan tot duidelijke verbetering leiden bij nagelpsoriasis. Bewijs voor behandeling met topische middelen is niet conclusief. Systemische behandeling kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen en is daarom voor de behandeling van nagelpsoriasis geen realistische optie, tenzij de nagelpsoriasis grote invloed heeft op de kwaliteit van leven. Hoewel er geen goed bewijs is voor de effectiviteit, is een behandeling met topische middelen te overwegen.

### 7 Prevalentie psoriasis, invloed etniciteit

De prevalentie van psoriasis (ICPC S91) in de Nederlandse huisartsenpraktijk was volgens gegevens van het Landelijk Informatienetwerk Huisartsenzorg (LINH) in 2011 7,6 per 1000 patiënten. De prevalentie was bij mannen hoger dan bij vrouwen (8,0 versus 7,2 per 1000). Bij zowel mannen als vrouwen nam de prevalentie toe met de leeftijd en was het hoogst bij een leeftijd boven de 75 jaar (14,7 per 1000 mannen en 12,4 per 1000 vrouwen). De prevalentie was bij jonge kinderen laag (circa 0,4 per 1000 patiënten). De incidentie van psoriasis in 2011 was 2,0 per 1000 patiënten per jaar [Landelijk Informatienetwerk Huisartsenzorg (LINH) 2013]. Psoriasis kan op iedere leeftijd voorkomen. Uit retrospectief onderzoek bij 2147 patiënten bleek een bimodale frequentieverdeling van beginleeftijden: een piek tussen 16 en 22 jaar en tussen 57 en 60 jaar [Smith 1993]. Psoriasis komt het meest voor bij blanken. In Amerikaans onderzoek (n = 27.220 waarvan 21.921 van Kaukasische en 2443 van Afrikaanse herkomst) was de prevalentie van psoriasis 2,5% bij mensen van Kaukasische herkomst en 1,3% bij mensen van Afrikaanse herkomst [Gelfand 2005].

Epidemiologische gegevens van kinderen zijn schaars: in een populatie van kinderen (2 tot 19 jaar, n = 710.949) in Zuid-Californië was de prevalentie van psoriasis bij blanken van niet-Latijns-Amerikaanse afkomst 2,9, bij mensen van Aziatische af-

komst 2,0, bij blanken van Latijns-Amerikaanse afkomst 1,6 en bij mensen van Afrikaanse herkomst 0,6 per 1000 patiënten [Wu 2011]. Bij 90% van de patiënten gaat het om psoriasis en plaque [Nestle 2009].

### 8 Pathofysiologie psoriasis

De belangrijkste histopathologische kenmerken zijn: epidermale hyperplasie met een toegenomen keratinocytenproliferatie en abnormale differentiatie van deze cellen, infiltratie van ontstekingscellen en oppervlakkige vaatproliferatie en -dilataties. Waarschijnlijk gaat de ontstekingsactiviteit aan de versterkte epidermale proliferatie vooraf. Omdat gebleken is dat een belangrijk deel van de infiltrerende ontstekingscellen T-lymfocyten zijn en dat het T-celremmende immuunsuppressivum ciclosporine effectief is in het onderdrukken van psoriasis, is gaandeweg brede steun ontstaan voor de gedachte dat psoriasis een T-celgemedeerde aandoening is; de kenmerkende epidermale hyperproliferatie is het gevolg van een abnormale interactie tussen epidermale stamcelkeratinocyten en lokaal in dermis en epidermis aanwezige T-cellen [Bos 1997, Di Cesare 2009].

### 9 Psoriasis en erfelijkheid

Psoriasis is een chronische huidziekte met een genetische predispositie, die kan worden uitgelokt of getriggerd door omgevingsfactoren. Bij een tweelingenonderzoek bleek bij eenige tweelingen van wie de één psoriasis had, in 73% van de gevallen de ander deze aandoening ook te hebben tegenover slechts 20% concordantie bij twee-eiige tweelingen [Farber 1974b]. Dat er bij eenige tweelingen geen 100% concordantie wordt gevonden, wijst erop dat ook omgevingsfactoren een rol spelen bij het ontstaan van psoriasis. Als theoretisch model voor de erfelijkheid van psoriasis is het polygene overervingsprincipe het meest realistisch [Elder 1994].

[Tabel 5] geeft een overzicht van het risico op psoriasis bij het voorkomen van psoriasis in de familie [Van de Kerkhof 2000].

### 10 Verwonding als oorzaak

In een groot cross-sectioneel onderzoek in de Verenigde Staten bij 5600 poliklinische patiënten met psoriasis waarbij de gegevens met vragenlijsten werden verkregen, antwoordde 5% dat psoriasis bij hen altijd begon op de plaats van een verwonding; bij 38% ontstond psoriasis soms op de plaats van een verwonding [Farber 1974a]. Ook werkgebonden factoren kunnen psoriasis uitlokken, waarbij het Köbner-fenomeen een belangrijke rol speelt [Skudlik 2012].

### 11 Invloed zonlicht op psoriasis

Zonlicht heeft meestal een positief effect op psoriasis, maar ongeveer 5% van de patiënten met psoriasis meldt een verslechtering op de door de zon beschenen huid. Klimaat is mogelijk van invloed op psoriasis. In een vragenlijstonderzoek antwoordde 89% dat psoriasis erger werd bij koud weer en meldde 78% een verbetering bij warm weer [Farber 1974a, Ros 1998].

### 12 Uitlokken of verergering van psoriasis door geneesmiddelen

Van veel geneesmiddelen wordt in de wetenschappelijke literatuur melding gemaakt, vaak als casuïstische mededeling, dat zij - soms nog na een lange latentietijd van twaalf maanden - psoriasis hebben veroorzaakt of dat ze al bestaande psoriasis hebben verergerd of uitgelokt [Tsankov 2000]. Wanneer het gebruik van het geneesmiddel wordt gestaakt, zal er bij de geneesmiddelgeïnduceerde variant geen progressie meer zijn. Bij een pre-existente psoriasis zal de verergering van de huidafwijkingen echter ook na staken van het geneesmiddel nog kunnen aanhouden.

Medicatie waarvan een causale relatie vaststaat, zijn bètablokkers, NSAID's en (hydroxy)chloroquine.

Sterke aanwijzingen voor inductie of verergering

ring zijn er voor ACE-remmers en interferonen.

Van de volgende geneesmiddelen is melding gemaakt, dat ze tot inductie of verergering kunnen leiden: digoxine, clonidine, amiodaron, kinidine, carbamazepine, van een kwik, penicilline, tetracyclines, calciumantagonisten, gemfibrozil, fluoxetine, progesteron, valproïnezuur, morfine en acetazolamide [Basavaraj 2010]. Terbinafine en angiotensine-II-antagonisten kunnen ook tot inductie of verergering leiden [Gebu 2007, Lareb Nederlands Bijwerkingen Centrum 2004].

Zowel na het stoppen met lokale als systemische corticosteroiden zijn exacerbaties met name pustulaire psoriasis gemeld [Baker 1968].

### 13 Psoriasis guttata en streptokokkeninfecties

Psoriasis guttata kan worden voorafgegaan door een streptokokkeninfectie in keel of tonsillen. Er is onvoldoende bewijs voor het gebruik van antibiotica bij de behandeling van psoriasis guttata. Ook voor het gebruik van antibiotica ter preventie van psoriasis guttata bij een streptokokkeninfectie in de keel is onvoldoende bewijs [Owen 2009].

### 14 De invloed van stress op psoriasis

Veel artsen en patiënten zijn van mening dat stress een uitlokkende factor is voor het ontstaan of verergeren van psoriasis [Gaston 1987]. Er bestaat onvoldoende methodologisch goed uitgevoerd onderzoek om deze causale relatie te bevestigen. Veel onderzoek over de relatie tussen stress en psoriasis is retrospectief en is gebaseerd op vragenlijsten. Uit een klein prospectief onderzoek (n = 20) over een periode van 20 weken kwam een verband naar voren tussen een dramatische ervaring (echtscheiding, overlijden van een bekende, ontslag) en het opspelen van psoriasis [Gaston 1987]. In een andere prospectief onderzoek werd aangegeven dat patiënten (n = 62) die zich snel zorgen maken en veel krabben en met veel stress reageren op dagelijkse stressoren, een toename van de psoriasis hebben na 4 weken (PASI en jeuk) [Verhoeven 2009]. Naast de invloed van stress op psoriasis kan psoriasis stress en zelfs stressvolle gebeurtenissen, zowel positieve als negatieve, veroorzaken [Heller 2011].

Conclusie: op basis van een aantal kleinere prospectieve onderzoeken lijkt er een associatie tussen stress en ontstaan of verergering van psoriasis.

### 15 Verband tussen alcoholconsumptie, roken en psoriasis

In een meta-analyse van 15 patiëntcontroleonderzoeken (n = 7681 patiënten/17.434 controles) waren aanwijzingen voor een verband tussen alcoholconsumptie en het voorkomen van psoriasis (alcoholgebruik versus niet-alcoholgebruik, OR 1,53; 95%-BI 1,16 tot 2,01) [Zhu 2012]. In een meta-analyse en systematische review van patiëntcontroleonderzoeken, waarin het verband tussen roken en psoriasis werd onderzocht, bleek een verhoogd risico op psoriasis bij rokers, ongeacht geslacht en etniciteit (25 onderzoeken, 25.783 rokers versus 42.258 niet-rokers, OR 2,0; 95%-BI 1,8 tot 2,3) [Zhu 2011].

Conclusie: alcoholconsumptie en roken zijn geassocieerd met een verhoogd risico op psoriasis.

### 16 Natuurlijk beloop

Spontane remissies komen voor bij ruim eenderde van de patiënten; een klein aantal heeft een totale remissie [Farber 1974a, Farber 1974b]. In een systematische review (27 onderzoeken naar het effect van systemische therapie) werd gekeken naar het beloop in de placebogroepen van RCT's [Spuls 2004]. In 8 onderzoeken werd geen verschil of een verslechtering gevonden, in 3 onderzoeken was sprake van een geringe verbetering, 4 lieten een matige verbetering zien, 4 een redelijke en 2 onderzoeken lieten een goede verbetering zien in de placebogroep. De follow-up varieerde van 10 dagen tot 16 weken. Bij de interpretatie van deze getallen moeten we rekening houden met de vele factoren die het placebo-effect beïnvloeden [Benedetti 2009].

Conclusie: de uitkomsten van onderzoeken naar

**Tabel 5 Het risico op psoriasis bij het voorkomen van psoriasis in de familie (in procenten)**

Familieleden met psoriasis	Risico (%)
een ouder, geen broer of zuster	10
geen ouder, een broer of zuster	7
een ouder, en een broer of zuster	16
geen ouder, twee broers of zusters	16
beide ouders	50
tweede graads familieleden	4
derde graads familieleden	1-2

het natuurlijk beloop bij psoriasis zijn niet consistent, en zijn mogelijk beïnvloed door het placebo-effect. Daarom is het niet goed mogelijk uitspraken te doen over het natuurlijk beloop.

### 17 Psoriasis en zwangerschap

#### Beloop van psoriasis tijdens zwangerschap

In een cross-sectioneel onderzoek in de VS (n = 5600), waarbij de gegevens met vragenlijsten werden verkregen, antwoordde 32% van 1018 vrouwen met psoriasis die zwanger waren geweest dat er tijdens de zwangerschap een verbetering optrad, 18% een verslechtering en 50% meldde geen verandering of wist het niet [Farber 1974a]. In een ander onderzoek (n = 151) was sprake van verbetering bij 38% en achteruitgang bij 12%; 41% meldde geen verschil. In de 3 maanden na de bevalling ervoer daarentegen 10% verbetering, 50% verslechtering en 40% geen verandering [Dunna 1989]. Dit beeld van de invloed van een zwangerschap op het beloop van psoriasis werd in een later onderzoek bevestigd [Boyd 1996].

Conclusie: er is een onvoldoende consistent beeld om een uitspraak te doen over het beloop van psoriasis tijdens de zwangerschap.

#### Topicale middelen bij vrouwen die zwanger zijn of willen worden

Het gebruik moet zoveel mogelijk worden beperkt tot het gebruik van indifferente middelen; eventueel kunnen lokale corticosteroiden gebruikt worden. Tijdens de zwangerschap is gebruik van klasse-1- en klasse-2-corticosteroiden veilig (zie de NHG-Standaard Zwangerschap en Kraamperiode). Er zijn aanwijzingen dat gebruik van klasse-3- en -4-corticosteroiden tijdens de zwangerschap geassocieerd is met intra-uteriene groeivertraging [Chi 2011]. Er is onvoldoende bewijs voor een associatie tussen lokaal corticosteroidgebruik tijdens de zwangerschap en orofaciale schisis bij het kind [Hviid 2011]. Behandeling tijdens zwangerschap en borstvoeding met vitamine-D-analogen moet worden vermeden vanwege een gebrek aan ervaring [NVDV 2011].

Bij het gebruik van sterk werkzame corticosteroiden op grote oppervlakken bij een zwangere patiënt kan men de volgende richtlijnen volgen [Koninklijke Nederlandse Maatschappij der bevordering der Pharmacie 2013]:

- alleen kortdurend corticosteroiden uit klasse 3 of klasse 4 toepassen;
- het behandelde lichaamsoppervlak zo klein mogelijk houden;
- intermitterend behandelen.

### 18 Psoriasis en cardiovasculaire aandoeningen

Of het risico op cardiovasculaire ziekten verhoogd is bij psoriasis, is al lange tijd onderwerp van discussie. Hierover zijn twee systematische reviews gevonden.

De eerste systematische review werd verricht voor het beantwoorden van de volgende vragen: zijn cardiovasculaire risicofactoren geassocieerd met psoriasis, onafhankelijk van confounders? Is psoriasis geassocieerd met cardiovasculaire ziekten onafhankelijk van risicofactoren? Is de mortaliteit onder patiënten met psoriasis verhoogd [Patel 2011]? Negentig artikelen werden geïnccludeerd, waarvan 15 cohortonderzoeken, 45 patiëntcontroleonderzoeken en 30 dwarsdoornedonderzoeken.

ken. Voor de cardiovasculaire risicofactoren werd gekeken naar hyperlipidemie, hyperhomocysteinemie, verhoogde CRP, hypertensie, diabetes mellitus type 2, obesitas, metabool syndroom, roken en alcoholconsumptie. Voor de cardiovasculaire ziekten werd gekeken naar onderzoeken betreffende atherosclerose, hartziekten, perifere arteriële vaatziekten en cerebrovasculaire aandoeningen. Het merendeel van de geïncludeerde onderzoeken liet zien dat cardiovasculaire risicofactoren vaker voorkomen bij psoriasispatiënten dan in de algehele populatie (gepoolde data ontbreken). Ook komen hartziekten vaker voor bij psoriasispatiënten, onafhankelijk van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Voor cerebrovasculaire aandoeningen en perifere arteriële ziekten waren er beperkte data, zodat hierover geen goede uitspraak kan worden gedaan. Patiënten met psoriasis lijken een hogere mortaliteit te hebben. De meerderheid van de onderzoeken betrof echter opgenomen patiënten, waardoor de generaliseerbaarheid voor patiënten in de huisartsenpraktijk beperkt is.

Het lijkt aannemelijk dat psoriasis samenhangt met het vaker voorkomen van cardiovasculaire ziekten. Het bewijs blijft echter beperkt door heterogeniteit en gebrek aan grotere prospectieve onderzoeken met voldoende lange follow-up.

In de tweede systematische review werd het risico op diabetes, hypertensie, dyslipidemie en obesitas bij volwassenen met psoriasis en plaques onderzocht [Prey 2010]. Daarnaast werd de relatie tussen de kans op cardiovasculaire risicofactoren en de ernst van psoriasis onderzocht. Achtien onderzoeken (dwarsdoorsnede- en patiëntcontrole-onderzoeken) werden geïncludeerd, waarvan een deel uitgevoerd in de eerste lijn. Bij patiënten met psoriasis werd een verhoogd risico op het metabool syndroom gevonden (OR's variërend van 1,3 tot 5,9). Ook leek het risico op obesitas verhoogd, vooral bij patiënten met ernstige psoriasis (OR variërend van 1,2 tot 5,5). De associatie met hypertensie, hypertriglyceridemie of diabetes was niet in alle onderzoeken statistisch significant. De sterkte van het verband tussen psoriasis en cardiovasculaire ziekten bleek te worden beïnvloed door de studie-grootte. Ook de aard van de controlepopulatie had invloed op dit verband. Dwarsdoorsnede-onderzoeken in de tweede lijn gebruikten poliklinische patiënten als controlegroep; de vraag is of deze groep representatief is voor de algehele populatie.

Hoewel in richtlijnen elders in de wereld psoriasis als risicofactor voor hart- en vaatziekten wordt gekenschetst blijft er discussie over het feit of er voldoende bewijs is dat psoriasis een onafhankelijke risicofactor is [Wakke 2013]. Bij het mogelijk hogere risico op hart- en vaatziekten bij psoriasis kan confounding door het vaker voorkomen van ongunstige leefstijlfactoren (roken, overgewicht) bij psoriasis een vertekend beeld geven. Vanwege de systemische inflammatie lijkt het waarschijnlijk dat artritis psoriatica als cardiovasculaire risicofactor een grotere rol speelt dan psoriasis zonder artritis.

*Conclusie:* er is onvoldoende bewijs dat psoriasis een onafhankelijke risicofactor is voor hart- en vaatziekten. Artritis psoriatica is mogelijk wel een onafhankelijke risicofactor.

### 19 Anamnestiche vragen naar kwaliteit van leven.

De vragen zijn ontleend aan de Psoriasis Disability Index (PDI), een vragenlijst die wordt gebruikt om de kwaliteit van leven bij patiënten met psoriasis in kaart te brengen. In deze vragenlijst worden de ervaringen van de laatste vier weken gevraagd betreffende de volgende items: dagelijkse activiteiten, werk of school/studie, persoonlijke relaties, vrijetijdsbesteding en behandeling.

### 20 Complete remissie met topicale middelen en tweedelijnsbehandelingen

Al-Suwaidan en Feldman gingen door middel van een literatuuroverzicht na in hoeverre met de huidige behandelingsmogelijkheden volledige (tijdelijke)

remissie van psoriasis en plaque te bereiken is [Al-Suwaidan 2000]. Daarvoor selecteerden zij die therapeutische trials waarin het percentage patiënten met (vrijwel) volledige clearance (verdwijnen van psoriasislaesies) werd genoemd. In de selectie waren onderzoeken vertegenwoordigd met verschillende onderzoeksopzetten: dubbelblind gecontroleerd onderzoek, observationeel onderzoek, retro- en prospectief onderzoek. Uit de 22 geselecteerde onderzoeken (alle met poliklinische patiënten, een deel van de onderzoeken van matige kwaliteit) concludeerden zij dat complete remissie met lokale middelen gedurende 4 tot 6 weken, zowel bij monotherapie (bij maximaal 36% complete remissie) als bij gecombineerde toepassingen (bij 45% complete remissie) meestal niet wordt bereikt. Daarbij merken ze op dat de beperkte onderzoeksduur van een aantal onderzoeken kan leiden tot een onderschatting van de kans op volledige remissie. Factoren die de kans op volledige remissie kunnen verkleinen zijn de diversiteit van de populatie, de diversiteit van de ernst van de ziekte en een gebrek aan compliance. Deze laatste factoren spelen een grote rol in de klinische praktijk en zullen waarschijnlijk leiden tot een nog lagere kans op volledige remissie dan de in bovenstaand onderzoek genoemde percentages. De kans op volledige remissie is zeer hoog (> 90%) bij bepaalde combinaties van tweedelijnsbehandelingen, met name de Goeckerman-therapie (UVB met koolteer), PUVA met calcipotriol, acitretine of ditranol, en UVB met ditranol.

*Conclusie:* complete remissie bij behandeling met lokale middelen is meestal tijdelijk en treedt bij maximaal de helft van de patiënten op. Met tweedelijnsbehandelingen kan deze kans oplopen tot > 90%.

### 21 Complementaire of alternatieve geneeswijzen

Gebruik van complementaire of alternatieve geneeswijzen komt veel voor bij patiënten met psoriasis. Uit een Brits vragenlijstonderzoek bij vijftig poliklinische patiënten bleek ruim tweederde van hen er één of meer geprobeerd te hebben. Zonne(bank)baden en diëten (met name met visolie) worden het meest toegepast, en verder onder meer kruiden, dodezeekuren, homeopathie en acupunctuur [Clark 1998]. In een systematische review van RCT's zijn de verschillende complementaire of alternatieve geneeswijzen bij de behandeling van psoriasis onderzocht [Smith 2009]. Ingesloten werden interventies, zoals vitamines, kruiden, mineralen, klimaattherapie, acupunctuur, Chinese geneeswijzen, visolie, dodezeetherapie en diverse psychologische interventies; de drie laatstgenoemde bleken het meest onderzocht te zijn.

De belangrijkste beperking bij de interpretatie van de resultaten was de in het algemeen lage kwaliteit van de onderzoeken door methodologische tekortkomingen. De conclusie was dat er voor het effect van geen van de onderzochte behandelmethodes voldoende bewijs is. Enkele behandelmethodes hebben bovendien een risico op bijwerkingen, zoals dermatitis (aloë vera), hepatotoxiciteit (sommige Chinese medicijnen) of huidkanker (invloed van zonlicht bij de dodezeetherapie).

*Conclusie:* er is onvoldoende bewijs om een aanbeveling te doen.

### 22 Patiëntenverenigingen

Psoriasis Vereniging Nederland, www.pvnnet.nl. Psoriasis Federatie Nederland, www.psoriasis-fn.nl.

### 23 Lokale corticosteroiden

Corticosteroiden hebben een anti-inflammatoire, vasoconstrictieve en antimittotische werking.

Mason et al. hebben in een Cochrane-review (ge-update tot februari 2011) de effectiviteit, tolerantie en veiligheid onderzocht van de beschikbare lokale middelen bij chronische plaque psoriasis [Mason 2013]. De review omvat 177 RCT's met in totaal

34.808 deelnemers en is van goede kwaliteit. De gemiddelde behandelduur was 7 weken (spreiding 1 tot 52 weken) en de gemiddelde follow-upperiode was 9 weken (spreiding 2 tot 52 weken). In bijna alle onderzoeken waren de participanten volwassenen. In slechts enkele onderzoeken waren kinderen vertegenwoordigd. Als uitkomstmaat werd de standardised mean difference (SMD) gebruikt. Dit is een gecombineerde uitkomstmaat, waarin de totale score van verschillende psoriasis-schalen is samengevat en uitgedrukt als het gestandaardiseerde verschil van het gemiddelde (SMD). Deze maat wordt toegepast om uitkomsten van verschillende onderzoeken of verschillende (psoriasis)schalen vergelijkbaar te maken als ze worden samengevat. Een SMD van 0,2 duidt op een klein effect, 0,5 op een matig tot redelijk effect en 0,8 of groter op een groot effect [Mason 2013]. In elk van de opgenomen trials (n = 23) werd de werkzaamheid van het betreffende corticosteroid aangehouden. Van de in deze trials onderzochte corticosteroiden zijn betamethasondipropionaat en -valeraat, fluticason, mometason (alle klasse 3) en clobetasol (klasse 4) in Nederland op de markt.

Vanwege het beperkt aantal bruikbare onderzoeken kan er geen uitsluitel worden gegeven over de vraag of eenmaal daagse toepassing van corticosteroiden dezelfde effectiviteit heeft als toepassing tweemaal daags [NVDV 2011]. Evenmin zijn bruikbare onderzoeken gevonden naar verschillen in effect tussen klasse-3- en -4-corticosteroiden onderling.

Hoewel geen onderzoek is gevonden naar de effectiviteit van klasse-3- vergeleken met klasse-4-corticosteroiden, lijkt het aannemelijk dat klasse-3-corticosteroiden minder effectief zijn dan klasse-4-corticosteroiden. De effecten van corticosteroiden in placebogecontroleerd onderzoek die in het systematisch overzicht van Mason et al. zijn opgenomen, waren als volgt: klasse-4-corticosteroiden (10 onderzoeken, 1264 deelnemers) SMD -1,56 (95%-BI -1,87 tot -1,26) en klasse-3-corticosteroiden (14 onderzoeken, 2011 deelnemers) SMD -0,89 (95%-BI -1,06 tot -0,72)

#### Bijwerkingen van corticosteroiden

Ter vergelijking van lokale bijwerkingen tussen vitamine-D-analogen en een klasse-3-corticosteroid werden de data gepoold (n = 3778). De kans op het optreden van een bijwerking was kleiner bij gebruik van een corticosteroid (risk difference 0,07; 95%-BI 0,02 tot 0,11). Hierbij moet worden opgemerkt dat de onderzoeksduur van de meeste onderzoeken kort was, waardoor geen uitspraak kan worden gedaan over bijwerkingen op langere termijn.

Men onderscheidt lokale en systemische bijwerkingen bij lokale toepassing van corticosteroiden. De kans op bijwerkingen neemt toe met de duur van de behandeling, de grootte van het behandelde oppervlak, de sterkte van het corticosteroid, bij een dunner stratum corneum (gelaat, oogleden, genitaliën), bij een beschadigde of ontstoken huid en bij toepassing onder occlusie (hydrocolloïdverband, luier) of bij natuurlijke occlusie in huidplooien. Lokale bijwerkingen die relatief het vaakst voorkomen zijn: atrofie, striae, teleangiëctasieën en periorale en periorbitale dermatitis. Absorptie van corticosteroiden via de huid veroorzaakt systemische bijwerkingen, enerzijds door remming van de hypofyse-bijnieras met remming van de endogene cortisolproductie als gevolg waarvan onder andere groeiremming kan ontstaan en anderzijds door de directe werking van de corticosteroiden op enkele organen hetgeen onder meer tot osteoporose en Cushing-achtige verschijnselen kan leiden. Indien ze nog maar enkele weken bestaan, verdwijnen deze bijwerkingen in de regel binnen enkele weken na het stoppen van de applicatie van corticosteroiden; striae zijn echter irreversibel. De literatuur biedt onvoldoende gegevens om voor de verschillende klassen corticosteroiden het risico op deze bijwerkingen in te schatten, met onderscheid naar dosering, aard en lokalisatie van de huidaandoening, duur en wijze van applicatie en leeftijd van de patiënt. Conform het advies van de Nederlandse Vereniging van Dermatologen en

Venereologie adviseert de werkgroep om bij lokale toepassing van corticosteroiden bij volwassenen wekelijks niet meer dan 100 gram van een corticosteroid van klasse 3 of 50 gram van een corticosteroid van klasse 4 te gebruiken [NVDV 2011]. Als deze maximumdoseringen niet worden overschreden en ook de richtlijnen voor controle bij lokale toepassing van corticosteroiden worden gevolgd, is het risico op systemische en irreversibele lokale bijwerkingen zeer klein.

**Conclusie:** er is consistent bewijs dat lokale corticosteroiden effectiever zijn dan placebo. Hoewel er geen vergelijkend onderzoek is gevonden, lijkt het aannemelijk dat klasse-4-corticosteroiden effectiever zijn dan die uit klasse 3. Over de meerwaarde van tweemaal daagse boven eenmaal daagse applicatie en van het ene corticosteroid binnen dezelfde klasse boven het andere, kan geen uitspraak worden gedaan. De kans op lokale bijwerkingen is bij het kortdurende gebruik van corticosteroiden kleiner dan bij het gebruik van vitamine-D-analogen.

#### 24 Vitamine-D-analogen

Vitamine-D-analogen onderdrukken de productie van pro-inflammatoire cytokinen die een rol spelen bij het psoriatische inflammatoire proces, zoals interleukine, en induceren de vorming van anti-inflammatoire cytokinen. Een groot gedeelte van het antipsoriatische effect kan worden toegeschreven aan de remming van keratinocytenproliferatie en verhoogde differentiatie van keratinocyten. Tevens zijn er de immunomodulatoire effecten op T-cellen, Langerhanscellen en monocyten [NVDV 2011].

Bij het verschijnen van de vorige versie van deze standaard, in 2004, waren van de vitamine-D-analogen als monopreparaat calcipotriol en calcitriol in Nederland verkrijgbaar. Anno 2013 is in Nederland alleen calcitriolzalf nog op de markt. Wel is het combinatiepreparaat calcipotriol/betamethason na de vorige herziening op de markt gekomen voor de behandeling van chronische plaquepsoriasis.

Voor het vaststellen van de plaats van vitamine-D-analogen, al dan niet in combinatie met corticosteroiden, hebben we de Cochrane-review van Mason et al. als bron gebruikt; voor de beschrijving van de algemene kenmerken van deze review zie noot 23.

**Calcitriol.** In placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek (7 onderzoeken, n = 1140) was calcitriol werkzamer dan placebo (SMD, gecombineerd eindpunt -0,92; 95%-BI -1,54 tot -0,29). Een van de 7 onderzoeken gaf een veel positiever effect in de interventiegroep dan de overige onderzoeken. Bij verwijdering van deze studie uit de gepoolde analyse was het effect kleiner maar nog altijd statistisch significant (SMD -0,60; 95%-BI -0,78 tot -0,41). In 5 van de 7 onderzoeken betrof het een volwassen populatie, in 2 onderzoeken werd geen melding gemaakt van de leeftijd van de participanten. Alle onderzoeken richtten zich op een behandelingsresultaat tot maximaal 3 maanden. In 3 onderzoeken werden bijwerkingen bekeken. In 1 studie (n = 253) waren bij een gemiddeld gebruik van 6 gram per dag 4 gevallen van hypercalciëmie. In 2 van de 3 onderzoeken meldden ongeveer 15% van de participanten lokale bijwerkingen, zoals branderigheid. In één van deze onderzoeken, waarbij grote oppervlakken werden ingesmeerd wereld, werden geen lokale of systemische bijwerkingen gemeld.

Vergelijkend onderzoek waarbij calcitriol wordt gebruikt, is schaars. In een klein onderzoek (n = 30) werd geen statistisch significant verschil tussen calcitriol en betamethasondipropionaat gevonden (SMD -0,19; 95%-BI -0,91 tot 0,53) evenmin als in een ander, groter gesponsord onderzoek (n = 258) tussen calcitriol en betamethasonvaleraat (SMD 0,21; 95%-BI -0,04 tot 0,45). Ook tussen calcipotriol en calcitriol werd geen verschil gezien (n = 261; SMD -0,41; 95%-BI -1,46 tot 0,64). Onderzoek waarin de effectiviteit van een combinatiebehandeling van calcitriol met een corticosteroid werd vergeleken met een vitamine-D-analoog of een

corticosteroid als monotherapie, werd niet gevonden.

**Combinatiepreparaat van calcipotriol en betamethason.** Mason et al. (6 onderzoeken, n = 2264) concludeerden dat het combinatiepreparaat werkzamer is dan een placebo (SMD, gecombineerd eindpunt -1,44; 95%-BI -1,76 tot -1,12). Tweemaal daagse applicatie gaf een iets beter effect, maar dat was statistisch niet significant ten opzichte van een eenmaal daagse applicatie. Alle onderzoeken waren gesponsord door de farmaceutische industrie.

In een placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek naar de behandeling van het behaarde hoofd was de combinatiebehandeling van calcipotriol met betamethason werkzamer dan placebo (2 onderzoeken, n = 854; SMD -0,97; 95%-BI -1,61 tot -0,32).

Vergelijkend onderzoek met het *combinatiepreparaat* versus monotherapie werd niet gevonden.

**De combinatietherapie** (calcipotriol met een corticosteroid) versus een corticosteroid werd vergeleken in 4 onderzoeken. In 3 gepoolde onderzoeken met combinatietherapie van calcipotriol met betamethasondipropionaat versus monotherapie met betamethasondipropionaat (n = 1026) was de combinatietherapie werkzamer (SMD -0,40; 95%-BI -0,52 tot -0,27). In 1 onderzoek (n = 122) met de combinatietherapie van calcipotriol met betamethason versus monotherapie met clobetasol was clobetasol werkzamer (SMD 0,45; 95%-BI 0,09 tot 0,81).

In een gepoolde analyse van onderzoeken naar de combinatietherapie met calcipotriol en betamethason versus monotherapie met betamethason op het behaarde hoofd was de combinatietherapie werkzamer (3 onderzoeken, n = 2444; SMD -0,18; 95%-BI -0,26 tot -0,10).

**Bijwerkingen en langetermijneffecten.** In de Cochrane-review zijn voor de bijwerkingen van vitamine-D-analogen de data gepoold. Hierbij werd de RD (risk-difference) als effectmaat genomen en als uitkomstmaat de kans op het optreden van een bijwerking. Vergelijking van monotherapie met een vitamine-D-analoog, veelal calcipotriol, met combinatietherapie met een vitamine-D-analoog en een corticosteroid, liet een statistisch significant verschil zien ten gunste van de combinatiebehandeling (RD, kans op bijwerking, 0,06; 95%-BI 0,05 tot 0,08).

Patiënten op monotherapie met calcipotriol kunnen bijwerkingen ondervinden; meestal gaat het om een branderig gevoel en veelal roodheid op de plek van toepassing. Irritatie van de huid wordt met name gezien in de lichaamsplooiën en in het gezicht. Hoewel het meeste onderzoek is gedaan met calcipotriol, mag aangenomen worden, dat er geen verschil is tussen het voorkomen van bijwerkingen bij calcitriol en calcipotriol. Over het langetermijneffect van het gebruik van vitamine-D-analogen is weinig bekend, omdat bijna alle onderzoeken niet langer duren dan 3 maanden. In incidentele gevallen is hypercalciëmie als gevolg van een overdosis waargenomen. Onder een maximale dosering van wekelijks 100 gram calcipotriol waren er geen significante effecten op het serumcalciumniveau, zelfs niet na 52 weken [NVDV 2011].

**Conclusie:** er is, op grond van onderzoek met een maximale onderzoeksduur van 4 maanden, consistent bewijs dat vitamine-D-analogen bij gebruik op het lichaam effectiever zijn dan een placebo. In vergelijkend onderzoek lijkt calcitriol niet effectiever dan een klasse-3-corticosteroid. Voor zowel psoriasis op het lichaam als op het behaarde hoofd werkt een combinatiebehandeling met calcipotriol en klasse-3-corticosteroid beter dan monotherapie met een vitamine-D-analoog of een corticosteroid. Lokale bijwerkingen (branderigheid en roodheid) van vitamine-D-analogen komen regelmatig voor; de kans hierop is kleiner als een combinatiebehandeling wordt toegepast.

#### 25 Koolteer

De koolteerpreparaten pix lithanthracis en solutio carbonis detergens vinden toepassing bij de behandeling van psoriasis. Verondersteld wordt dat

koolteer het aantal en de grootte van de epidermale cellen verminderd en daarmee de dikte van de epidermis, en dat het een anti-inflammatoire, vasoconstrictieve, jeukstillende en (zwak) antipsetische werking heeft. Bij diervoorproeven bleek koolteer een kankerwekkend effect te hebben, maar in onderzoeken in de dermatologische setting zijn daarvoor nog nooit aanwijzingen gevonden [Roelofzen 2010]. Niettemin gelden strikte arbo-eisen voor de bereiding van teerpreparaten. Het middel is daardoor als zalf, pasta en crème slechts beperkt beschikbaar. Dat geldt niet voor de shampoo, want in die vorm is het als spécialité op de markt. De geur van koolteer, vooral als zalf, pasta of crème, wordt als onaangenaam ervaren. Het middel geeft blijvende bruinzwarte vlekken op textiel.

Koolteer maakt de huid gevoeliger voor licht. Deze eigenschap gebruikt men in de kliniek bij de Goekerman-methode, waarbij applicatie van een teerhoudend preparaat na één tot twee uur gevolgd wordt door UVB. Koolteershampoo wordt soms bij psoriasis op de behaarde hoofdhuid toegepast als er behoefte bestaat aan een lokaal middel, maar er bezwaar is tegen het gebruik van een corticosteroid of vitamine-D-analoog.

Onderzoek naar de werkzaamheid van koolteer bij psoriasis is schaars. In een systematische review naar werkzaamheid van lokale middelen bleek koolteershampoo een effect te hebben, vergelijkbaar met een placebo. Dit was gebaseerd op één onderzoek (n = 575) [Samarasekera 2013].

**Conclusie:** hoewel soms toegepast als shampoo op het behaarde hoofd, is er gebrek aan bewijs voor de werkzaamheid van koolteer bij psoriasis op het behaarde hoofd. Eén onderzoek laat een effect zien vergelijkbaar met een placebo.

De werkgroep meent dat er onvoldoende reden is om het gebruik van koolteershampoo te ontraden [Commissie Farmaceutische Hulp 2012].

#### 26 Ditranol

Ditranol remt ontstekingscellen en keratinocyten. Voor ditranol bestaan 2 doseringsregimes, namelijk eenmaal daagse applicatie met lange contactduur (tot 24 uur; de klassieke wijze van toepassing), en met korte contactduur (15 tot 45 minuten; de zogenaamde kortcontacttherapie). In beide gevallen wordt gestart met een lage concentratie. De concentratie wordt verhoogd en zo nodig weer verlaagd totdat duidelijk is wat de hoogste concentratie is waarbij de huidirritatie acceptabel is. Deze huidirritatie (branderigheid, pijn, jeuk, erythem) op de psoriatische plaques en de omliggende huid komt vaak voor. Ook kan een (tijdelijke) paarsbruine verkleuring van de behandelde en omliggende huid, haar en nagels optreden, evenals (blijvend) van textiel. Naast deze bijwerkingen is de toepassing van ditranol ook beperkt door stabiliteitsproblemen van het preparaat (snelle oxidatie). In Nederland wordt het middel momenteel vrijwel alleen klinisch of in dagbehandeling toegepast bij patiënten die onvoldoende reageren op, of contra-indicaties hebben voor calcipotriol en corticosteroiden, foto(chemo)therapie, systemische therapieën en biologicals [NVDV 2011].

**Conclusie:** in de vorige versie van deze standaard werd geadviseerd ditranol te overwegen als alternatief voor calcipotriol en gold dat corticosteroiden onvoldoende effect of te veel bijwerkingen gaven. Gezien de bijwerkingen en de bewerkelijkheid van de toepassing, wordt gebruik van dit middel in de eerste lijn niet meer aanbevolen.

#### 27 Calcineurineremmers

Calcineurineremmers worden ook wel lokale immunomodulatoren of macrolactamderivaten genoemd. Ze remmen T-celactiviteiten en daarmee de productie van ontstekingsbevorderende cytokinen. In Nederland zijn 2 calcineurineremmers op de markt: tacrolimus en pimecrolimus. Tacrolimus is verkrijgbaar als zalf in concentraties van 0,03% en 0,1%; pimecrolimus als een crème in een concentratie van 1%. Lokale calcineurineremmers zijn in Nederland geregistreerd voor de behandeling van constitutioneel eczeem, niet voor toepas-

sing bij psoriasis. Niettemin worden ze in de tweede lijn off-label voorgeschreven, vooral bij psoriasis in lichaamspleoien en gelaat.

**Psoriasis op romp of extremiteiten.** Ortonne et al. vergeleken in een gerandomiseerd enkelblind onderzoek bij 124 patiënten met milde tot matige plaque psoriasis (niet op het gelaat of in lichaamspleoien) 0,3% tacrolimus gel 2 maal daags, 0,5% tacrolimus-crème 2 maal daags en 0,005% calcipotriolzalf 2 maal daags [Ortonne 2006]. Zij vonden na 12 weken behandeling geen statistisch significant verschil tussen de 3 groepen. In alle 3 de onderzoeksgroepen was er sprake van een duidelijke klinische verbetering ten opzichte van de uitgangssituatie. Placebocontroleerd onderzoek van voldoende kwaliteit naar de werkzaamheid van calcineurineremmers bij psoriasis op andere plekken dan op het gelaat of in lichaamspleoien, werd niet gevonden.

**Psoriasis in gelaat of lichaamspleoien.** In een placebocontroleerd gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 167) bleek dat tacrolimuszalf 0,1% 2 maal daags bij patiënten met psoriasis inversa en facialis effectiever is dan placebo (vrijwel verdwijnen van laesies na 8 weken bij 65% versus 32%; p < 0,0001) [Gribetz 2004]. In een tweede placebocontroleerd gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij patiënten met psoriasis inversa (n = 57) bleek dat ook pimecrolimuscrème 1% 2 maal daags gedurende 8 weken effectiever is dan placebo (SMD -1,07; 95%-BI -1,69 tot -0,45) [Gribetz 2004]. In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 28) bij patiënten met psoriasis in het gelaat, in lichaamspleoien en in het anogenitale gebied werd geen verschil gevonden in werkzaamheid en bijwerkingen na 6 weken tussen tacrolimuszalf 0,1% en clobetasonolbutyraatzalf 0,05% [Kleyn 2005].

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (n = 50) bij patiënten met psoriasis in het gelaat en in de genitofemorale regio was tacrolimuszalf 0,1% 2 maal daags werkzamer dan calcitriolzalf 2 maal daags gedurende 6 weken (target area score (TAS) 67% versus 51%; p < 0,05; vrijwel complete tot complete remissie 60% versus 33%; p < 0,05) [Liao 2007].

Er is geen bruikbaar onderzoek gevonden waarin tacrolimus en pimecrolimus onderling of met andere middelen dan bovengenoemde worden vergeleken.

De meest voorkomende bijwerking is een branderig gevoel direct na het aanbrengen. Deze bijwerking treedt bij de meeste patiënten alleen op bij aanvang van de therapie en verdwijnt bij voortzetting van de behandeling.

#### Conclusies:

- bij laesies in het gelaat en in de lichaamspleoien lijken tacrolimus en pimecrolimus werkzamer dan placebo en lijkt tacrolimus even werkzaam als een klasse-4-corticosteroid en werkzamer dan calcitriol;
- bij laesies op de romp en extremiteiten lijkt tacrolimus even werkzaam als calcipotriol;
- alle conclusies zijn gebaseerd op telkens één onderzoek.

Toepassing van calcineurineremmers bij psoriasis (ook in gelaat en lichaamspleoien) in de eerste lijn wordt ontraden, omdat deze middelen niet voor deze indicatie zijn geregistreerd en er geen afweging is gemaakt tussen effectiviteit en veiligheid bij gebruik van deze middelen bij psoriasis (op lange termijn).

#### 28 Basis van het lokale middel

Bij de medicamenteuze behandeling van psoriasis met lokale middelen is, evenals bij andere huidaanandoeningen, ook de dragende basis (het vehiculum) van belang waaraan het werkzame middel is toegevoegd. Zalven en crèmes worden het meest gebruikt. In het algemeen wordt aangenomen dat zalven effectiever zijn dan crèmes, maar het is raadzaam de keuze af te laten hangen van de voorkeur van de patiënt en de vochtigheidsgraad van de huid. Start met een crème op normale of vochtige huid en met een zalf op droge huid. Mogelijk wil de patiënt beide proberen om zelf te beoordelen wat het best bevalt.

Uit een vragenlijstonderzoek in de huisartsenpraktijk bij patiënten met psoriasis kwam naar voren dat patiënten het gevoel hebben dat artsen te weinig beseffen dat vooral de zalfbehandelingen onaangenaam zijn: de zalven hebben vaak een nare geur, het kost veel tijd om te smeren, patiënten voelen zich nooit schoon en de zalven geven vaak vlekken op kleding [Campbell 1996].

Crèmes zijn cosmetisch veel acceptabeler, vooral in het gelaat (een zalf geeft een glimmend gezicht), in de pleoien en wanneer de medicatie over het hele lichaam wordt toegepast (bij gebruik van zalf plakt de kleding), maar kunnen de huid te veel indrogen als deze al erg droog is. Uit praktische overwegingen kan bij psoriasis 's ochtends een crème en 's avonds een zalf worden gebruikt.

#### 29 Vingertopenheid als maat voor hoeveelheid zalf

De vingertopenheid (VTE) als maat voor de hoeveelheid zalf wordt geadviseerd in de JGZ-richtlijn Huidafwijkingen en in de NVDV-richtlijn Constitutioneel eczeem (in herziening). De KNMP gebruikt de VTE bij de gebruiksinstructie voor lokale corticosteroiden voor patiënten, omdat patiënten of te dik smeren en dat zorgt voor bijwerkingen of te dun, waardoor het middel onvoldoende werkzaam is [Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2013]. Hoewel bedoeld voor toepassing bij corticosteroiden, is dit hulpmiddel ook bruikbaar voor andere crèmes/zalven.

#### 30 Stappenplan

De standaard hanteert, conform de vorige versie van deze standaard, een stappenplan. Dit geeft houvast en sluit aan bij de werkwijze van de huisarts. Op basis van nieuwe inzichten, beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen en het niet meer beschikbaar zijn van sommige geneesmiddelen is het stappenplan herzien. Het stappenplan is tot stand gekomen op basis van consensus in de werkgroep.

De Cochrane-review over topicale medicatie, de richtlijn psoriasis van de NVDV en een Gebu-artikel over de lokale behandeling van psoriasis vulgaris [Tijssen 2011a] hebben hierbij als belangrijkste bronnen gediend.

De onderstaande uitgangspunten zijn gehanteerd bij de inhoud van dit stappenplan.

- Lokalisatie van de afwijkingen. Bij de behandeling is gekozen voor een indeling in twee patiëntengroepen omdat de huid niet overal dezelfde bouw heeft (gelaat) en omdat er natuurlijke occlusie van de huid kan bestaan (huidplooiën), waardoor de kans op bijwerkingen toeneemt. Het stratum corneum van het gelaat en oogleden is dunner, waardoor de kans op bijwerkingen toeneemt met de duur van de behandeling, de grootte van het behandelde oppervlak en de sterkte van het corticosteroid. Dit is ook het geval bij een beschadigde of ontstoken huid en bij toepassing onder occlusie (hydrocolloïdverband, luier) (zie noot 23).
- Effectiviteit. Om remissie te bewerkstelligen wordt bij een eerste behandeling met het meest effectieve middel (stap 1) met de minste potentiële bijwerkingen gestart. Onvoldoende effectiviteit kan een reden zijn om een werkzamer middel met een groter risico op bijwerkingen te geven (stap 2).
- Bijwerkingen. De keus voor een effectief middel wordt mede bepaald door het risico op bijwerkingen. De duur van een behandeling is in het stappenplan beperkt, evenals de maximale dosis, zodat de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk wordt.
- Patiëntperspectief. Bij vervolghandelingen, zoals bijvoorbeeld bij een opleving van de huidafwijkingen, zal patiëntenvoorkeur mede een rol spelen bij de keuze van het middel. Ook gebruiksgemak speelt hierbij een rol.
- Veiligheid en ervaring.
- Kosten.

#### 31 Gebruik van emolliens (indifferentie therapie) bij psoriasis

Wereldwijd wordt het gebruik van een emolliens bij psoriasis geadviseerd, hoewel er weinig onderzoek is gedaan naar de effecten daarvan en er geen onderzoek is naar verschillen tussen de verschillende soorten verzachtende, hydrofobe en hydraterende middelen, zoals zalven, oliën en crèmes. Wel is in een klein onderzoek aangetoond dat de relapskans na corticosteroidgebruik kan verminderen met het gebruik van een emolliens [Seite 2009]. In een ander onderzoek werd een steroïd-sparend effect gevonden bij gebruik van een water in olie emolliens bij chronische plaquepsoriasis [Watsky 1992]. Ook zou witte zachte paraffine het Köbner-fenomeen bij psoriasis kunnen verminderen [Comaish 1976]. In twee overzichtartikelen [Fluhr 2008, Gelmetti 2009] wordt het gebruik van een emolliens aangeraden als adjuvans om schilfering te verminderen, de barrièrefunctie te versterken, de huid te hydrateren en irritatie te verminderen, met name bij psoriasis in de genitaalstreek en de pleoien, bij zwangerschap en bij patiënten met een droge huid.

**Conclusie:** er is weinig tot geen goed onderzoek gedaan naar gebruik van emollientia bij psoriasis, maar gezien de bijna volledige afwezigheid van bijwerkingen en het te verwachten gunstige effect, moet het gebruik van een emolliens altijd onderdeel zijn van de behandeling.

#### 32 Behandelingsmogelijkheden in de tweede lijn

Naast de lokale therapie kan psoriasis behandeld worden met intensieve lokale therapie (met ditranol of teerpreparaten eventueel in dagbehandelingscentra of tijdens opname), lichttherapie, systemische therapie of biologicals. Hoewel de behandeling met deze middelen en de follow-up onder verantwoordelijkheid van de dermatoloog plaatsvindt, worden hier aandachtspunten vermeld voor de huisarts.

In het kort worden hieronder de tweedelijnsbehandelingen besproken, en veelvoorkomende bijwerkingen van de tweedelijnsmiddelen (zie voor uitgebreide informatie de NVDV-Richtlijn Psoriasis, de Richtlijn Verantwoord gebruik van biologicals, en het Gebu-artikel over systemische behandeling bij psoriasis vulgaris) [Tijssen 2011b].

**Lichttherapie, thuisbehandeling.** Lichttherapie kan een zeer effectieve behandeloptie zijn voor matige tot ernstige vormen van psoriasis vulgaris. Lichttherapie induceert een verscheidenheid aan biologische effecten die waarschijnlijk bijdragen aan het antipsoriasis effect. UV-geïnduceerde immuunsuppressie speelt een belangrijke rol. Het begin van de klinische effecten vindt plaats binnen 2 à 3 weken. Smalspectrum ultraviolet licht type B (UVB) wordt aanbevolen als eerste keuze; psoralenen plus ultraviolet licht type A (PUVA) wordt aanbevolen als UVB niet doeltreffend genoeg is. Het principe van PUVA-therapie is dat vlak voor de behandeling, variërend van 1,5 tot 3 uur afhankelijk van het preparaat, een tablet of capsule wordt ingenomen die psoralenen bevat. Deze psoralenen maken de huid extra gevoelig voor UVA-licht, waardoor de therapie beter werkt. Orale PUVA (waarbij de psoralenen oraal worden ingenomen) is geassocieerd met een verhoogd risico op huidkanker en dat geldt waarschijnlijk ook voor lokale PUVA (waarbij psoralenen in een crème lokaal wordt aangebracht), bad-PUVA (tevooren een bad te nemen, waarin psoralenen is opgelost) en UVB. De uitvoerbaarheid van de therapie wordt soms beperkt door logistieke, financiële en personele beperkingen. Vanuit het kostenperspectief heeft lichttherapie een goede kostenbatenverhouding. Echter, de tijdsinvestering en het verlies van arbeidsuren van de patiënt zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Thuisbelichting met UVB (PUVA is niet geschikt voor deze indicatie) lijkt hier in belangrijke mate aan tegemoet te komen. Diverse prospectieve studies laten een positief effect op psoriasis zien van thuisbehandeling met UVB. Het behandelingseffect is vergelijkbaar met dat van poliklinische behandeling. Patiënten ervaren

thuisbehandeling als minder belastend. Thuisbehandeling wordt door patiënten daarom geprefereerd boven poliklinische lichtbehandeling. Voor de aanvragen van thuisbehandeling dient de vergoeding gecontroleerd te worden.

Thuisbelichting vindt in Nederland drie tot vier maal per week plaats volgens een vooraf opgesteld schema (beschikbaar bij de thuiszorginstellingen). De duur van de behandeling is in het algemeen ongeveer drie maanden en de controles vinden plaats bij de dermatoloog. Het optreden van bijwerkingen is bij thuisbehandeling en poliklinische behandeling vergelijkbaar. Bijwerkingen kunnen zijn: mild erytheem, ernstig erytheem, branderig gevoel en blaarvorming. Het percentage patiënten dat tijdens de gehele behandeling minstens één keer een dergelijke bijwerking krijgt is hoog.

*Methotrexaat* wordt het meest frequent gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige plaquepsoriasis, die niet voldoende kan worden behandeld met topische therapie en/of fotherapie, en daarnaast bij artritis psoriatica of bij pustuleuze of erythrodermatische vormen.

De effectiviteit van methotrexaat neemt toe bij een langere behandelingsduur. Daarom is methotrexaat vooral een effectieve optie als onderhoudsbehandeling voor langere duur. De toepassing wordt beperkt door ernstige bijwerkingen, zoals hepatotoxiciteit, beenmergsuppressie, gastro-intestinale ulcera en zeer zelden ernstige idiosyncratische reacties. Door goede patiëntselectie, goede patiëntinformatie, strikte monitoring, het

gebruik van de laagste effectieve dosis en de toevoeging van foliumzuur, kan een acceptabel veiligheidsprofiel worden bereikt voor behandeling met methotrexaat. Bij herhaalde recepten voor methotrexaat is opletten geboden, omdat het om weekdoseringen gaat en niet om dagdoseringen. In het verleden zijn hierdoor fatale fouten opgetreden.

*Ciclosporine* wordt vooral gebruikt als een kortetermijntherapie voor twee à vier maanden tot maximaal twee jaar; behandelingskuren kunnen met tussenpozen worden herhaald. Minder vaak wordt het gebruikt voor continue, langdurige therapie.

*Acitretine*, een retinoïde, kan worden gebruikt bij matige tot ernstige vormen van psoriasis waarbij lokale behandelingen of lichttherapie onvoldoende effectief zijn, en daarnaast bij erythrodermatische of pustuleuze psoriasis. Daarnaast kan acitretine effectief zijn bij palmoplantaire psoriasis. Ook te geven in combinatie met lichttherapie.

*Fumaraten* kunnen worden gegeven als inductie-therapie voor patiënten met matige tot ernstige chronische plaque type psoriasis en ook als onderhoudsbehandeling. Fumaraten zijn te overwegen als eerstekeus systemische monotherapie. Fumaraten hebben een goed veiligheidsprofiel op de lange termijn. De toepasbaarheid wordt echter beperkt door de bijwerkingen (diarree, flushingverschijnselen) en het risico op lymfopenie. Fumaraten zijn in Nederland niet als geneesmiddel geregistreerd.

*Biologicals*. Biologicals zijn geneesmiddelen, geproduceerd op basis van recombinante DNA-technologie, tegen immuunmediatoren, -receptoren of -cellen en/of oplosbare immuunreceptoreiwitten. Behandeling met biologicals komt in aanmerking als de psoriasis ernstig is en niet of onvoldoende reageert op de gebruikelijke systemische behandelingen of deze te veel bijwerkingen geven. Biologicals zijn erg duur, variërend van circa 15.000 tot 30.000 euro per jaar. Daarom zijn er bepaalde voorwaarden gesteld aan de vergoeding. Om zorgvuldig gebruik van deze middelen te bevorderen, is de richtlijn Verantwoord gebruik van biologicals ontwikkeld. Tumornecrosefactor-alfa (TNF- $\alpha$ ) is een potent pro-inflammatoir cytokine. TNF- $\alpha$  blijkt proefondervindelijk een centrale rol te spelen bij vele auto-immuunziekten. Bij blokkade van TNF- $\alpha$  is sprake van verschillen tussen verschillende TNF-blokkers, door aangrijpen op verschillende epitopen en afhankelijk van de aard van de binding en het TNF $\alpha$ -biologicalcomplex.

De volgende biologicals kunnen worden gebruikt bij de behandeling van psoriasis: etanercept, adalimumab, infliximab en ustekinumab.

### 33 Aandachtspunten bij systemische middelen

Deze aandachtspunten zijn deels ontleend aan de samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen in de richtlijn Verantwoord gebruik van biologicals [Bijlsma 2011].

## LITERATUUR

Bij verwijzing naar NHG-producten: zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:796-802.

Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol* 1968;80:771-93.

Baran R. The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatology* 2010;221 Suppl 1:1-5.

Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010;49:1351-61.

Benedetti F. Placebo effects, understanding the mechanisms in health and disease. Oxford: Oxford University Press, 2009.

Bijlsma JW, Hagemeyer JW, Jansen TLH, Van de Laar MAFJ, Landewé RBM, Nurmohamed MT. Multidisciplinaire richtlijn 'Verantwoord gebruik van biologicals'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3114.

Bos JD, De Rie MA. Immunologie in de medische praktijk. VII. Psoriasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:2334-8.

Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *Int J Dermatol* 1996;35:169-72.

Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M, McBurney EI, Mease P, Menter A, et al. AAD consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:897-9.

Campbell SM, Warburton B, Amos CE, Roland MO. Who cares for people with psoriasis? A qualitative study of the impact of psoriasis on patients' lives. *Eur J Gen Pract* 1996;2:101-3.

Chi CC, Mayon-White RT, Wojnarowska FT. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2011;131:884-91.

Clark CM, McKay RA, Fortune DG, Griffiths CE. Use of alternative treatments by patients with psoriasis. *Br J Gen Pract* 1998;48:1873-4.

Comaish JS, Greener JS. The inhibiting effect of soft paraffin on the Kobner response in psoriasis. *Br J Dermatol* 1976;94:195-200.

Commissie Farmaceutische Hulp. *Farmacotherapeutisch Kompas* (2013). <http://www.fk.cvz.nl>.

De Arruda LH, De Moraes AP. The impact of psoriasis on quality of life. *Br J Dermatol* 2001;144 Suppl 58:33-6.

De Vries AC, Bogaards NA, Hooft L, Velema M, Pasch M, Lebwohl M, et al. Interventions for nail psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD007633.

Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1339-50.

Dunna SF, Finlay AY. Psoriasis: improvement during and worsening after pregnancy. *Br J Dermatol* 1989;120:584.

Elder JT, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ, Nair RP. Of genes and antigens: the inheritance of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994;103:150S-3S.

Faber WR, Naafs B. *Imported skin diseases*. Maarssen: Elsevier, 2006.

Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologia* 1974a;148:1-18.

Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974b;109:207-11.

Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 2:ii65-ii68.

Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995;132:236-44.

Fuhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol* 2008;26:380-6.

Fortune DG, Richards HL, Main CJ, Griffiths CE. What patients with psoriasis believe about their condition. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:196-201.

Gaston L, Lassonde M, Bernier-Buzzanga J, Hodgins S, Crombez JC. Psoriasis and stress: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:82-6.

Gebu. Angiotensine II-(type AT-1)-receptorantagonisten en psoriasis. *Gebu* 2007;41:43-4.

Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Thomas J, Kist J, et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:23-6.

Gelmetti C. Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol* 2009;10 Suppl 1:7-12.

Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 2:ii14-ii17.

Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:731-8.

Heller MM, Lee ES, Koo JY. Stress as an influencing factor in psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2011;16:1-4.

Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 2:ii3-ii8.

Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011;183:796-804.

Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1-27.

Kleyn CE, Woodcock D, Sharpe GR. The efficacy of 0.1% tacrolimus ointment compared with clobetasonebutyrate 0.05% ointment in patients with facial flexural or genital psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153:33.

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. *Informatatorium Medicamentorum* 2013. Den Haag: KNMP, 2013.

Landelijk Informatienetwerk Huisartsenzorg (LINH). *Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg (NIVEL)*. <http://www.nivel.nl/nationalestudie>.

Lareb Nederlands Bijwerkingen Centrum. *Skin reactions associated with the use of oral terbinafine* (2004). [http://www.lareb.nl/larebcorporate-website/media/publicaties/kwb\\_2004\\_3\\_terbi.pdf](http://www.lareb.nl/larebcorporate-website/media/publicaties/kwb_2004_3_terbi.pdf).

Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genital

- moral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007;157:1005-12.
- Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD005028.
- Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74.
- Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol* 2005;141:601-6.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
- NVDV. Richtlijn Psoriasis (2011). <http://www.huidarts.info/documents/?v=2&id=76>.
- Ortonne JP, Van de Kerkhof PC, Prinz JC, Bieber T, Lahfa M, Rubins A, et al. 0.3% Tacrolimus gel and 0.5% Tacrolimus cream show efficacy in mild to moderate plaque psoriasis: Results of a randomized, open-label, observer-blinded study. *Acta Derm Venereol* 2006;86:29-33.
- Owen CM, Chalmers RJ, O'Sullivan T, Griffiths CE. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001976.
- Patel RV, Shelling ML, Prodanovich S, Federman DG, Kirsner RS. Psoriasis and vascular disease-risk factors and outcomes: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 2011;26:1036-49.
- Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24 Suppl 2:23-30.
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-7.
- Roelofzen JH, Aben KK, Oldenhof UT, Coenraads PJ, Alkemade HA, Van de Kerkhof PC, et al. No increased risk of cancer after coal tar treatment in patients with psoriasis or eczema. *J Invest Dermatol* 2010;130:953-61.
- Ros AM, Wennersten G. Photosensitive psoriasis. In: Roenigk HH jr, Maibach HI, redactie. *Psoriasis*. New York: Marcel Dekker, 1998.
- Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol* 2013;168:954-67.
- Seite S, Khemis A, Rougier A, Ortonne JP. Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis. *Exp Dermatol* 2009;18:1076-8.
- Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;27:1247-50.
- Sillevis Smitt JH, Van Everdingen JJE, Starink ThM, Van der Horst HE. *Dermatovenerologie voor de eerste lijn*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009.
- Skudlik C, John SM. Psoriasis and work. In: Rustemeyer T, Elsner P, John S-M, Maibach HI, redactie. *Kanerva's Occupational Dermatology*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 2012.
- Smith AE, Kassab JY, Rowland Payne CM, Beer WE. Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives. *Dermatology* 1993;186:181-6.
- Smith N, Weymann A, Tausk FA, Gelfand JM. Complementary and alternative medicine for psoriasis: a qualitative review of the clinical trial literature. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:841-56.
- Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis? Quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol* 2010;130:933-43.
- Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. The course of chronic plaque-type psoriasis in placebo groups of randomized controlled studies. *Arch Dermatol* 2004;140:338-44.
- Tijssen M. Lokale behandeling psoriasis vulgaris. *Gebu* 2011a;45:73-80.
- Tijssen M. Systemische behandeling van psoriasis vulgaris. *Gebu* 2011b;45:121-32.
- Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:159-65.
- Van de Kerkhof PCM. *Psoriasis*. Dermatologie en venerologie. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2000.
- Verhoeven EW, Kraaimaat FW, De Jong EM, Schalkwijk J, Van de Kerkhof PC, Evers AW. Individual differences in the effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161:295-9.
- Wakkee M, De Jong EM. Is psoriasis een afhankelijke cardiovasculaire risicofactor? *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5417.
- Watsky KL, Freije L, Leneveu MC, Wenck HA, Leffell DJ. Water-in-oil emollients as steroid-sparing adjunctive therapy in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1992;50:383-6.
- Wu JJ, Black MH, Smith N, Porter AH, Jacobsen SJ, Koebnick C. Low prevalence of psoriasis among children and adolescents in a large multiethnic cohort in southern California. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:957-64.
- Zhu KJ, He SM, Sun LD, Hu D, Cheng H, Zhang Z, et al. Smoking and psoriasis: A meta-analysis of case-control studies. *J Dermatol Sci* 2011;63:126-8.
- Zhu KJ, Zhu CY, Fan YM. Alcohol consumption and psoriatic risk: a meta-analysis of case-control studies. *J Dermatol* 2012;39:770-3.