

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Soolantra 10 mg/g crème **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Eén gram crème bevat 10 mg ivermectine. *Hulpstoffen met bekend effect:* Eén gram crème bevat 35 mg cetyl alcohol, 25 mg stearyl alcohol, 2 mg methylparahydroxybenzoaat (E218), 1 mg propylparahydroxybenzoaat (E216) en 20 mg propyleenglycol. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 van de SKP. **FARMACEUTISCHE VORM:** Crème. Witte tot lichtgele, hydrofiële crème. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** topische behandeling van inflammatoire laesies als gevolg van rosacea (papulopustuleus) bij volwassen patiënten. **DOSERING:** Eenmaal daags aanbrengen gedurende 4 maanden. Soolantra dient gedurende de behandelingskuur dagelijks te worden aangebracht. De behandelingskuur mag worden herhaald. Indien er na 3 maanden geen verbetering is, dient de behandeling te worden gestopt. Een hoeveelheid geneesmiddel ter grootte van een erw. cutaan aanbrengen op elk van de vijf gebieden van het gezicht: voorhoofd, kin, neus en elke wang. Het geneesmiddel dient in een dunne laag te worden uitgesmeerd over het hele gezicht waarbij de ogen, lippen en slijmvlies vermeden dienen te worden. Cosmetics mogen worden aangebracht nadat het geneesmiddel is opgedroogd. **Leverinsufficiëntie:** Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. **Pediatische patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van Soolantra bij kinderen en adolescenten in de leeftijd jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **BIJWERKINGEN:** De vaakst gemelde bijwerkingen zijn branderig gevoel van de huid, huidirritatie, pruritus, droge huid, erythem. Deze kwamen voor bij 1% of minder van de patiënten die in klinisch onderzoek met het geneesmiddel werden behandeld. Deze bijwerkingen waren doorgaans licht tot matig-ernstig van aard en verminderden doorgaans bij voortzetting van de behandeling. Er werden geen betekenisvolle verschillen waargenomen in de veiligheidsprofielen tussen proefpersonen in de leeftijd van 18 tot 65 jaar en proefpersonen vanaf 65 jaar. Hierbij vindt u de bijwerkingen die verband hielden met de behandeling, gegroepeerd naar systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** vaak (≥ 1/100, < 1/10): branderig gevoel van de huid; soms (≥ 1/1000, < 1/100): huidirritatie, pruritus, droge huid, verergering van rosacea; *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): erythem, contactdermatitis (allergisch of irriterend), gezwollen gezicht. **Onderzoeken; niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): toename van transaminasen. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Galderma Benelux B.V., Gravininnen van Nassauboulevard 91, 4811 BN Breda, Nederland. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** RVG 115310. **AFLEVERINGSWIJZE:** op medisch voorschrift. **DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST:** 03/2019

Referenties:
1. Taieb A. et al, Br J Derma. tol.2015Apr;172(4):1103-10. 2. Webster G. et al, J Dermatol Treat. 2017 Aug;28(5):469-474.
Galderma Benelux B.V.
Gravininnen van Nassauboulevard 91, 4811 BN Breda, Nederland. Tel: +31 (0) 182 69 19 19. | BNLSOO0073/0319(1) Fax: +31 (0) 183 69 19 18, info.nl@galderma.com - www.galdermabenelux.com | Opgemaakt op 08/19

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Effezel 1 mg/g + 25 mg/g, gel. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** 1 g gel bevat: Adapaleen 1 mg (0,1%) en Benzoylperoxide 25 mg (2,5%). Hulpstof met bekend effect: propyleenglycol (E1520; 4,00%). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 van de SmPC. **FARMACEUTISCHE VORM:** Gel. Een witte tot zeer lichtgele, ondoorzichtige gel. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** Cutane behandeling van Acne vulgaris wanneer comedonen, papels en pustels aanwezig zijn. **CONTRA-INDICATIES:** Zwangerschap. Vrouwen die zwanger willen worden (zie rubriek 4.6 van de SmPC). Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1 van de SmPC. **BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Effezel Gel mag niet aangebracht worden op een beschadigde huid, kapotte huid (snij- of schaafwonden), ofwel op zonverbrande huid ofwel op eczematueze huid. Effezel mag niet in contact komen met de ogen, mond, neusgaten of slijmvlies. Als het product toch in het oog terechtkomt, spoel dan onmiddellijk met warm water. Dit product bevat propyleenglycol (E1520) dat huidirritatie kan veroorzaken. Indien overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen wordt vermoed, dient het gebruik van Effezel gestaakt worden. Overmatige blootstelling aan zonlicht of UV-straling moet vermeden worden. Effezel mag niet in contact komen met gekleurd materiaal inclusief haar en gekleurde stoffen, aangezien dit kan leiden tot bleken en ontkleuren. **BIJWERKINGEN: Oogandoeningen:** niet bekend (post-marketing surveillance data); oogdoedeem; **Immuunsysteem:** niet bekend; anafylactische reactie; **Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** niet bekend; dichtgeknepen keel, dyspneu; **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** vaak (≥ 1/100, < 1/10): droge huid, irritatieve contactdermatitis, huidirritatie, branderig gevoel, erythem, schilfering; soms (≥ 1/1.000, < 1/100): jeuk, zonnebrand; niet bekend; allergische contactdermatitis, zwelling in het gezicht, pijnlijke huid (stekende pijn), blaren (blaasjes), huidverkleuring (hyperpigmentatie en hypopigmentatie), urticaria, brandwond op de toedieningsplaats. Indien na toepassing van Effezel huidirritatie optreedt, zijn de tekenen van intolerantie (erythem, droge huid, huidafschilfering, branderig gevoel en pijnlijke huid (stekende pijn) in het algemeen van milde tot matige intensiteit met een piek tijdens de eerste week en die dan vervolgens spontaan afneemt. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE:** D10A anti-acnegeneesmiddel voor topisch gebruik. **WERKINGSMECHANISME:** Effezel combineert twee actieve bestanddelen die een verschillend, maar complementair werkingsmechanisme hebben. ATC-code: D10AD53. **Adapaleen** is een chemisch, stabiel derivaat van natriëzuur met een retinoïdeachtige werking. Biochemische en farmacologische profielstudies tonen aan dat adapaleen werkt op de pathologie van Acne vulgaris: het is een krachtige modulator van de cellulaire differentiatie en keratinisatie en adapaleen beschikt over anti-inflammatoire eigenschappen. Mechanisch bindt adapaleen zich aan specifieke nucleaire retinoïnezuurreceptoren. Huidig resultaat wijst erop dat adapaleen aangebracht op de huid de differentiatie van folliculaire epithelcellen normaliseert, wat resulteert in een afname van de vorming van micro-comedonen. Adapaleen inhibeert de chemotactische (gerichte) en chemokinetische (willekeurige) reacties van menselijke polymorfonucleaire leucocyten in *in vitro* modellen, bovendien verhindert adapaleen het metabolisme van arachidonzuur tot inflammatoire mediators. *In vitro* studies hebben de inhibtie van AP-1 factoren en van de expressie van toll-like 2 receptoren aangetoond. Dit profiel suggereert dat de celgemedeerde inflammatoire component van acne gewijzigd kan worden door adapaleen. **Benzoylperoxide:** heeft een antimicrobiële werking, in het bijzonder tegen *P. acnes*, welke overmatig aanwezig is in de door acne aangedane haartalgfollikel. Daarnaast heeft benzoylperoxide een afschilferende en keratolytische werking. Benzoylperoxide is ook sebotatisch omdat het de overmatige productie van talg tegengaat die met acne gepaard gaat. **REGISTRATIEHOUDER:** Galderma Benelux B.V., Gravininnen van Nassauboulevard 91, 4811 BN Breda, Nederland. **REGISTRATIENUMMER:** RVG 120233. **AFLEVERSTATUS:** U.R. **DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING:** 29 juni 2017. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 06/2019

1. Stein Gold L. et al. Cutis. 2010 Feb;85(2):94-104. Effective and safe combination therapy for severe acne vulgaris: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% fixed-dose combination gel with doxycycline hydrate 100 mg. 2. Thiboutot D. et al. J Am Acad Dermatol. 2007 Nov;57(5):791-9. Epub 2007 Jul 26. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study.
Galderma Benelux B.V.
Gravininnen van Nassauboulevard 91, 4811 BN Breda, Nederland. Tel: +31 (0) 182 69 19 19. Fax: +31 (0) 183 69 19 18, info.nl@galderma.com - www.galdermabenelux.com

BNLJEP101.04/0418B(1)

Verkorte productinformatie OPDIVO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.
▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Samenstelling: Elke ml concentraat bevat 10 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 4 ml bevat 40 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 24 ml bevat 240 mg nivolumab. **Farmacotherapeutische categorie:** antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen. ATC-code: L01XC17. **Indicaties:** Melanoom: als monotherapie of in combinatie met ipilimumab voor de behandeling van gevorderd (noperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen. In vergelijking met nivolumab monotherapie is een toename in progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) voor de combinatie van nivolumab met ipilimumab alleen aangetoond bij patiënten met lage tumor PD-L1 expressie (zie volledige SmPC voor meer informatie). **Ajuvante behandeling van melanoom:** als monotherapie voor de adjuvante behandeling van melanoom bij volwassenen waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd. **Niet-kleintellig longkanker (NSCLC):** als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleintellig longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen. **Kleintellig longkanker (SCLC):** als monotherapie voor de behandeling van gevorderd niet-geavanceerd SCLC bij volwassenen. In combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de eerste lijnsbehandeling van gevorderd nieerkleincarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen. **Klassiek Hodgkin Lymfoom (cHL):** als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair cHL, na autologe stamceltransplantatie (ASCT) en behandeling met brentuximab vedotin. **Plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied (SCLHN):** als monotherapie voor de behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie. **Urotheliecarcinoom (UC):** als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd noperabel of gemetastaseerd urotheliecarcinoom bij volwassenen na falen van eerdere platina-bevattende therapie.

Dosering en toediening:

Aanbevolen dosis en infusietijd voor i.v. toediening van nivolumab als monotherapie per indicatie	
Indicatie	Aanbevolen dosis en infusietijd
Melanoom en RCC	240 mg om de 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg om de 4 weken gedurende 60 minuten
NSCLC, cHL, SCLHN, UC	240 mg om de 2 weken gedurende 30 minuten

Als melanoom- of RCC-patiënten overgezet worden van het schema 240 mg om de 2 weken naar 480 mg om de 4 weken, wordt de eerste 480 mg dosis twee weken na de laatste 240 mg dosis toegediend. Als patiënten overgezet worden van het schema 480 mg om de 4 weken naar het schema 240 mg iedere 2 weken, wordt de eerste 240 mg dosis vier weken na de laatste 480 mg dosis toegediend. *Ajuvante behandeling van melanoom:* De aanbevolen dosering is iedere twee weken 3 mg/kg nivolumab i.v. 60 minuten. Voor adjuvante behandeling is de maximale behandeluur met OPDIVO 12 maanden.

Aanbevolen dosis en infusietijden voor i.v. toediening van nivolumab i.c.m. ipilimumab voor melanoom

	Combinatie-fase, iedere 3 weken gedurende 4 doseercycli	Monotherapie-fase
Nivolumab	1 mg/kg gedurende 30 minuten	240 mg om de 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg om de 4 weken gedurende 60 minuten
Ipilimumab	3 mg/kg gedurende 90 minuten	-

Aanbevolen dosis en infusietijden voor i.v. toediening van nivolumab i.c.m. ipilimumab voor 1L RCC

	Combinatie-fase, iedere 3 weken gedurende 4 doseercycli	Monotherapie-fase
Nivolumab	3 mg/kg gedurende 30 minuten	240 mg om de 2 weken gedurende 30 minuten, of 480 mg om de 4 weken gedurende 60 minuten
Ipilimumab	1 mg/kg gedurende 30 minuten	-

Voor de monotherapie-fase na een combinatie-fase dient de eerste dosis nivolumab te worden toegediend; 3 weken na de laatste toediening van de combinatie als er 240 mg iedere 2 weken wordt gebruikt; of 6 weken na de laatste toediening van de combinatie als er 480 mg iedere 4 weken wordt gebruikt. De behandeling, zowel als monotherapie als i.c.m. ipilimumab, moet worden vervolgd zolang klinische verbetering wordt waargenomen of totdat de behandeling door de patiënt niet meer wordt verdragen. Het wordt aanbevolen om de behandeling met nivolumab voort te blijven zetten bij patiënten die klinisch stabiel zijn ook al zijn er aanvankelijk aanwijzingen die zouden kunnen duiden op ziekteprogressie, tot ziekteprogressie daadwerkelijk bevestigd is. OPDIVO of OPDIVO i.c.m. ipilimumab moet definitief gestaakt worden in geval van: Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen en Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. **Contra-Indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** Zie ook SmPC van ipilimumab indien nivolumab wordt gebruikt i.c.m. met ipilimumab. **Immuunrelaterende bijwerkingen** treden frequenter op wanneer nivolumab werd toegediend i.c.m. ipilimumab vergeleken met nivolumab als monotherapie. De meeste immuunrelaterende bijwerkingen verbeteren of verdwenen bij de juiste behandeling of aanpassingen in de behandeling. Cardiale en pulmonale bijwerkingen, waaronder longembolie zijn ook gemeld bij combinatiebehandeling. Patiënten moeten vooraf en tijdens de behandeling voortdurend worden gemonitord op cardiale en pulmonale bijwerkingen, alsook op klinische tekenen, symptomen en laboratoriumafwijkingen die kunnen duiden op versterking in de elektrolytenbalans en uitdroging. Nivolumab en ipilimumab moeten worden gestaakt in geval van levensbedreigende of opnieuw optredende ernstige cardiale en pulmonale bijwerkingen. Patiënten moeten voortdurend worden gemonitord (tot minstens 5 maanden na de laatste dosis) omdat een bijwerking met nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab op ieder moment tijdens of na onderbreken van de behandeling kan optreden. In geval van verdienking van immuunrelaterende bijwerkingen, dient een adequate evaluatie te worden uitgevoerd om etiologie te bevestigen of andere oorzaken uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerking, moet nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab worden gestaakt en corticosteroïden worden toegediend. Nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab dient niet te worden hervat zolang de patiënt immuunsupressieve doses corticosteroïden of een andere immuunsupressieve behandeling ontvangt. Om opportunistische infecties te voorkomen bij patiënten die een immuunsupressieve behandeling krijgen, moeten profylactische antibiotica worden gebruikt. Nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab moet definitief worden gestaakt in geval van iedere immuunrelaterende bijwerking die opnieuw optreedt en voor iedere levensbedreigende of opnieuw optredende bijwerking. (Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immuunrelaterende bijwerkingen staan beschreven in de volledige SmPC.) Artsen dienen bij melanoompatiënten met snel progressieve ziekte en bij niet-plaveisel NSCLC- en SCLHN-patiënten met slechtere prognostische kenmerken en/of agressieve ziekte rekening te houden met het vertraagde effect van nivolumab voordat behandeling wordt gestart. Bij NSCLC, subtype niet-plaveiselcarcinoom, en bij SCLHN werd er binnen 3 maanden een hoger aantal overlijdens waargenomen bij nivolumab vs. docetaxel. Factoren die geassocieerd worden met vroege overlijdens bij SCLHN waren ECOG performance status, snel progressieve ziekte na eerdere platina-bevattende behandeling en hoge tumorlast. In vergelijking met nivolumab monotherapie is er alleen een toename in PFS voor nivolumab i.c.m. ipilimumab aangetoond bij melanoompatiënten met lage tumor PD-L1 expressie. De verbetering in OS was gelijk voor nivolumab in combinatie met ipilimumab en nivolumab als monotherapie bij patiënten met een hoge tumor-PD-L1-expressie (PD-L1 ≥ 1%). Voor aanvang van de behandeling met de combinatie, worden artsen geadviseerd om de individuele patiënt- en tumor karakteristieken nauwkeurig te beoordelen, waarbij de waargenomen voordelen en toxiciteit van de combinatie in vergelijking met nivolumab monotherapie in overweging moet worden genomen. **Complicaties van allogene HSCT bij cHL:** Voorlopige resultaten van de follow-up van patiënten met cHL die een allogene HSCT ondergaan na nivolumab, lieten een hoger aantal gevallen van acute GVHD en TRM zien dan verwacht. Tot er meer gegevens beschikbaar zijn, dient er per geval een zorgvuldige afweging gemaakt te worden van het mogelijke voordeel van HSCT en het mogelijke verhoogde risico op complicaties die gerelateerd zijn aan de transplantatie. Bij patiënten die behandeld waren met nivolumab na allogene HSCT, werd snel optredende en ernstige GVHD in post-marketing setting gemeld, waarvan in sommige gevallen met fatale afloop. De behandeling met nivolumab kan het risico op ernstige GVHD en overlijden vergroten bij patiënten die eerdere allogene HSCT hebben ondergaan, voornamelijk bij een medische voorgeschiedenis van GVHD. Het voordeel van behandeling met nivolumab vs. het mogelijke risico dient te worden afgewogen bij deze patiënten. **Bijwerkingen:** In de gepoolde dataset van nivolumab 3 mg/kg als monotherapie bij de verschillende tumortypes, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen (≥ 10%) vermoeidheid (30%), uitslag (17%), pruritus (13%), diarree (13%) en misselijkheid (12%). De meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig (graad 1 of 2) in ernst. In de gepoolde dataset van nivolumab 1 mg/kg i.c.m. ipilimumab bij melanoom, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen (≥ 10%) uitslag (52%), vermoeidheid (46%), diarree (43%), pruritus (36%), misselijkheid (26%), pyrexie (19%), verminderde eetlust (16%), hypothyreoïdie (16%), colitis (15%), braken (14%), buikpijn (13%), hoofdpijn (11%) en dyspneu (10%). De meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig in ernst (graad 1 of 2). Nivolumab als monotherapie voor de adjuvante behandeling van melanoom: In de dataset van nivolumab 3 mg/kg als monotherapie voor de adjuvante behandeling van melanoom (n=452), waren de meest frequent gemelde bijwerkingen (≥ 10%) vermoeidheid (46%), uitslag (29%), diarree (24%), pruritus (23%), misselijkheid (15%), artralgie (13%), pijn aan het skeletspierstelsel (11%) en hypothyreoïdie (11%). De meerderheid van de bijwerkingen waren mild tot matig in ernst (graad 1 of 2). Melanoom: In de gepoolde dataset van nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg bij melanoom waren de meest voorkomende bijwerkingen (≥ 10%) uitslag (52%), vermoeidheid (46%), diarree (43%), pruritus (36%), misselijkheid (26%), pyrexie (19%), verminderde eetlust (16%), hypothyreoïdie (16%), colitis (15%), braken (14%), artralgie (13%), buikpijn (13%), hoofdpijn (11%), en dyspneu (10%). De meerderheid van de bijwerkingen was mild tot matig in ernst (graad 1 of 2). Onder de patiënten die behandeld werden met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg in CA20907 traden bij 154/313 (49%) voor het eerst een graad 3 of 4 bijwerking op tijdens de initiële combinatiefase. Onder de 147 patiënten in deze groep die daarna behandeld werden in de fase waarin één middel werd toegediend, traden bij 47 (32%) minstens één graad 3 of 4 bijwerking op tijdens de fase met één middel. RCC: In de dataset van nivolumab 3 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg bij RCC waren de meest voorkomende bijwerkingen (≥ 10%) vermoeidheid (46%), uitslag (34%), pruritus (28%), diarree (22%), misselijkheid (15%), hypothyreoïdie (15%), pijn aan het skeletspierstelsel (15%), artralgie (14%), verminderde eetlust (14%), pyrexie (14%), braken (13%), hypothyreoïdie (11%). De meerderheid van de bijwerkingen was mild tot matig in ernst (graad 1 of 2). Onder de patiënten die werden behandeld met nivolumab 3 mg/kg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg in CA209214, traden bij 169/547 (31%) voor het eerst een graad 3 of 4 bijwerking op tijdens de initiële combinatiefase. Onder de 382 patiënten in deze groep die daarna behandeld werden in de fase waarin één middel werd toegediend, traden bij 144 (38%) minstens één graad 3 of 4 bijwerking op tijdens de fase met één middel. **Afleverstatu**s: U.R. **Vergoeding en prijzen:** zie voor prijs en aanspraak de G-standaard. **Voor volledige productinformatie, zie Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) op www.b-ms.nl. Bristol-Myers Squibb B.V., Utrechtlaan 1000, 3526 BD Utrecht, versie mei 2019 (SmPC mei 2019).**

Meer passie en compassie gewenst

Er is meer passie en compassie voor rosacea nodig, vindt Esther van Zuuren, dermatoloog in het LUMC te Leiden. 'In het buitenland is hier veel meer aandacht voor dan in Nederland. In internationale projecten valt me op dat in het buitenland veel dermatologen volledige rosacea-spreekuren hebben. Sommige patiënten hebben echt heel veel last van de rosacea. Zij zouden beter behandeld kunnen worden.' De Nederlandse richtlijn die dit najaar geautoriseerd en gepubliceerd zal worden, zal hopelijk een boost geven voor de aandacht voor rosacea.



Rosacea rhinophyma



Drs. E.J. (Esther) van Zuuren
Sinds 2019
Consultant Veritas Health Sciences Consultancy

Sinds 2016
Associate Editor Systematic Reviews, *British Journal of Dermatology*

Sinds 2015
Recommendations Editor DynaMedPlus (EBSCO Health)

2012 – 2018
Methods Editor en Key Editor, Cochrane Skin Group

1999 – 2004
Beoordeling van nieuwe geneesmiddelen voor huidziekten, College ter
Beoordeling voor Geneesmiddelen (CBG)

Sinds 1999
Stafid, LUMC, Leiden, afdeling Huidziekten

De ondermaatse interesse voor rosacea komt volgens Van Zuuren absoluut niet doordat deze ziekte in Nederland minder ernstig of minder prevalent is dan elders. 'In Nederland is er meer aandacht voor andere ziekten', begint ze met enkele verklaringen. 'Een andere verklaring is de nuchtere houding van veel Nederlanders. Ze denken vaak: een rode blos, wat geeft dat nou. In sommige andere landen, zoals Zuid-Amerika en de Verenigde Staten, is cosmetiek veel belangrijker. In China komt er ook steeds meer belangstelling voor rosacea.'

Binnen de acneïforme dermatosen ging de aandacht tot nu toe vooral naar acne en hidradenitis suppurativa. Rosacea krijgt wereldwijd steeds meer aandacht. In de afgelopen jaren is er veel onderzoek naar rosacea gedaan. Daar is Van Zuuren alleen maar blij mee.

NEJM-artikel

Van Zuuren houdt zich sinds 2000 met rosacea bezig. Het is begonnen met een Cochrane-review die ze regelmatig herzien heeft. In 2017 is ze door de *NEJM* gevraagd om een artikel over rosacea te schrijven.¹ 'Veel landen, onder andere de VS, Canada en diverse landen in Europa en Zuid-Amerika, hebben onze systematische reviews gebruikt bij het opstellen van hun behandelrichtlijnen', laat ze weten. 'In de afgelopen jaren heb ik veel voordrachten gehouden over evidence-based behandelingen van rosacea.'

Van sub- naar fenotypering

De Nederlandse richtlijn rosacea die binnenkort gepubliceerd wordt, is volledig gebaseerd op een systematische review waarvan Van Zuuren eerste auteur was.² 'Mijn voorstel was om eerst de review te updaten, zodat we dat als template voor de richtlijn zouden kunnen gebruiken. Daardoor konden we, onder wie de rosacea-expert Mireille van der Linden (Amsterdam UMC), in korte tijd de richtlijn maken.'

In die systematische review² is gebruikgemaakt van fenotypering ter vervanging van subtypering van rosacea. De diagnostische criteria voor rosacea zijn in 2016 gewijzigd. 'Er zijn tekortkomingen aan de subtyperenadering', benoemt de Leidse dermatoloog

de rationale voor deze verandering. 'Patiënten hebben zelden één subtype, maar meestal meerdere kenmerken, zoals roodheid in het gezicht, papels en pustels, gesprongen adertjes (teleangiëctasieën), oogklachten en soms phymateuze veranderingen (zie de foto's bij dit artikel).

Zo bleken patiënten die vroeger gediagnosticeerd werden met het subtype papulopustuleuze rosacea vaak ook roodheid van het gelaat, de zogenoemde background erytheem, te hebben. Ook in de loop der tijd kunnen de kenmerken bij een individuele patiënt fluctueren. De gedachte is dat door te kijken naar de fenotypische kenmerken patiënten gerichter behandeld kunnen worden dan door naar subtypen te kijken.

Het ideaal is om de verschillende kenmerken tegelijk te behandelen door combinaties van interventies in te zetten. Overigens gebeurt dat in de praktijk vaak al, omdat praktiserend dermatologen natuurlijk zien dat er meerdere huidafwijkingen of klachten zijn. In de huidige systematische review² is dit beleid 'in een officieel jasje gegoten', zoals Van Zuuren verwoordt.

Medicamenteuze behandeling

Bij de behandeling worden de verschillende fenotypische kenmerken van rosacea aangepakt. De genoemde systematische review van Van Zuuren en anderen komt samengevat tot de volgende conclusies:

- voor het tijdelijk verminderen van persisterend erytheem is lokaal brimonidine effectief en anders lokaal oxymetazoline (in Nederland (nog) niet geregistreerd);
- voor erytheem en vooral teleangiëctasieën kunnen laser en intense gepulseerde lichttherapie overwogen worden;
- voor het verminderen van papels en pustels is er de hoogste kwaliteit van bewijs voor lokaal ivermectine en azelaïnezuur. Hierna volgen doxycycline 40 mg met gemodificeerde afgifte (MR) en isotretinoïne; vervolgens lokaal metronidazol, lokaal minocycline en oraal minocycline; en tot slot tetracycline en lage dosis minocycline; en
- voor oculaire rosacea kunnen orale omega-3-vetzuren, ciclosporine oogdruppels en oraal doxycycline overwogen worden.²



Rosacea teleangiëctasieën

Omdat rosacea een chronische aandoening is, zullen patiënten veelal onder behandeling moeten blijven. Voor de behandeling van rosacea is doxycycline 40 mg met vertraagde afgifte een effectieve behandeloptie. 'Dat werkt anti-inflammatoir en je hebt geen antimicrobiële dosis nodig', laat Van Zuuren weten. '40 mg blijkt even goed te werken als 100 mg, maar er is minder kans op bacteriële resistentie. We moeten sowieso voorzichtig zijn met het gebruik van antibiotica.' Doxycycline 40 mg is het enige geregistreerde orale antibioticum voor de behandeling van rosacea. Doxycycline 100 mg, azitromycine of minocycline zijn allemaal niet geregistreerd voor deze indicatie, laat de Leidse dermatoloog weten. 'Ik zit te wachten tot er gekeken wordt naar andere antibiotica, naar welke dosis wel anti-inflammatoir, maar niet antimicrobieel is, die eventueel ook voor de behandeling ingezet kunnen gaan worden. Maar die studies zie ik voorlopig niet komen.'

Voor matig tot ernstige rosacea is het eveneens mogelijk om een lage dosis isotretinoïne te geven. 'Hierover hebben we twee studies geïncludeerd in de richtlijn', vertelt Van Zuuren. 'Die staan ook in de review.² Het is een aanwinst dat we nu gerandomiseerde studies beschikbaar hebben.'

Huidverzorging en voorkomen van triggers

Patiënten met rosacea ondervinden vaker irritatie door huidproducten in vergelijking met de algemene bevolking. Huidproducten prikken, bijten of branden veel eerder in het gezicht. Daarom is er in de richtlijn veel aandacht voor huidverzorging. 'Bij huidverzorging moeten rosaceapatiënten geen agressieve producten, zoals scrubs en tonics, gebruiken', adviseert Van Zuuren. 'Hoewel hiervoor weinig bewijs beschikbaar is, want daar gaat niemand onderzoek naar doen, worden daar duidelijke adviezen voor gegeven.' Daarnaast moet gelet worden op het voorkomen van triggers, zoals alcohol, hete dranken, zoals koffie en thee, chilipeper (capsaïcine) en curry's, zonlicht, stress en geneesmiddelen, zoals nifedipine. 'Iedere patiënt heeft zijn of haar eigen triggers', vertelt Van Zuuren. 'Van pittig eten krijgt iedereen het warm, maar iemand die vrij veel oppervlakkige vaatjes in het gezicht heeft, wordt sneller rood.' Er zijn ook Engelstalige websites van rosacea-verenigingen, waarop allerlei triggers staan vermeld. Die triggers kunnen patiënten bij zichzelf nagaan. Zodoende kunnen ze zelf ook iets doen. Soms hebben ze het helemaal niet door, waardoor de rosacea erger wordt.

'In onze systematische review is het huidige beleid in een officieel jasje gegoten'

Het valt Van Zuuren op dat in de praktijk zelden adviezen worden gegeven over zelfzorgmaatregelen en het bijhouden van een triggerdagboek.

Demodex-mijt en inflammatie

De pathofysiologie van rosacea is enorm complex en nog steeds niet volledig opgehelderd. Daardoor is het lastig om specifieke aspecten van de pathofysiologie aan te pakken. Waarschijnlijk ontstaat rosacea door een combinatie van factoren, waaronder genetische factoren, versterkte aangeboren en adaptieve immuniteit, blootstelling aan bepaalde micro-organismen, zoals de *Demodex*-mijt en *Bacillus oleronius*, uv-licht, een verminderde huidbarrière, neurogene inflammatie en neurovasculaire disregulatie. 'Er zijn veel publicaties over de relatie tussen *Demodex*-mijten en pustels en papels bij rosacea', benoemt Van Zuuren. 'Met ivermectine worden die *Demodex*-mijten

aangepakt. Dat is zeer effectief voor de behandeling van papels en pustels bij rosacea. Waarschijnlijk werkt het zowel tegen *Demodex* als tegen de inflammatie.'

Patiëntentrackers

Naast de hiervoor genoemde systematische review² heeft Van Zuuren meewerkt aan aanbevelingen van de ROSacea COnsensus (ROSCO) over de diagnostiek, classificatie en behandeling.³ ROSCO is een wereldwijd expertpanel van dermatologen en oogartsen uit Afrika, Azië, Europa en Noord- en Zuid-Amerika. In de ROSCO-paper worden handreikingen gedaan om behandelresultaten te evalueren. Daarbij wordt gevraagd naar hoe het met de kenmerken gaat. Hier zijn scores aan gekoppeld die in de loop der tijd gevolgd kunnen worden, wat belangrijk is, omdat het een chronische aandoening is. Die trackers zijn voor artsen en patiënten gemaakt.



Rosacea teleangiëctasieën (foto iStock)



Echter, zelfs milde rosacea kan een grote impact hebben op de kwaliteit van leven, omdat de patiënt sociale contacten gaat vermijden, zoals naar feestjes of uit eten of naar de sauna gaan. Bij rhinophyma denken anderen nogal eens dat de patiënt een alcoholist is, hetgeen een misvatting is. Bovendien vinden 40- of 50-jarige personen het niet leuk om weer allerlei puistjes en pustels te krijgen. Voor zowel de systematische review als voor de richtlijn is nauw samengewerkt met een patiënt, Bernd Arents, die onder andere het hoofdstuk 'Kwaliteit van Leven' heeft geschreven.

Van Zuuren vindt het belangrijk om bij de behandeling niet alleen naar de mate van huidafwijkingen en oogbetrokkenheid te kijken, maar ook het algemene welbevinden en de tevredenheid met de behandeling mee te nemen. 'Vandaar mijn pleidooi voor meer compassie met de rosacea-patiënt, want dat is nodig. En hopelijk draagt onze nieuwe richtlijn hieraan bij.' ■

'We hadden hierover ook een poster tijdens het EADV-congres in Madrid. Het plan is om die trackers en scores in verschillende talen te vertalen.'

Impact op kwaliteit van leven

In de patiëntentrackers zitten onder andere aspecten van kwaliteit van leven. Dat werd in het verleden nogal eens gebagatelliseerd.

REFERENTIES

1. van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med. 2017;377:1754-1764.
2. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. Br J Dermatol. 2019;181:65-79.
3. Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: Update from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) 2019 panel. Br J Dermatol. 2019 Aug 7.

-advertentie-





Sophie heeft matige psoriasis plus hoofdhuidpsoriasis

+ Brede effectiviteit bij artritis psoriatica en psoriasis¹⁻³

De meest voorkomende bijwerkingen van Otezla zijn diarree en misselijkheid. Deze zijn voornamelijk van lichte tot matige ernst, treden gewoonlijk op in de eerste 2 weken van de behandeling en verdwijnen meestal binnen 4 weken.



Otezla[®] (apremilast) 30mg tabletten *...en weer door*

VOOR WIE
— een biological —
GEEN OVERWEGING IS

Zie voor volledige indicatie, productinformatie en referenties elders in dit tijdschrift. NL-OTZ160024h