

PROTOCOL

Immunosuppressiva in de neurologie

Afdeling Neurologie, Amsterdam UMC

Datum 1e versie: *juli 1994*

Datum laatste versie locatie AMC: *mei 2016*

Auteurs laatste versie locatie AMC: *C.V.M. Verschuur, F. Willems, F. Eftimov, A. v.d. Kooi*

Datum beoordeling huidige versie voor gebruik locatie VUmc: *april 2020*

Beoordelaar locatie VUmc: *Z.L.E. van Kempen*

Dit protocol is afkomstig uit Amsterdam UMC locatie AMC. Veel werkwijzen zijn gericht op locatie AMC. Bij verschillende aandoeningen moet vanwege lateraliseringsgebieden worden nagegaan op welke locatie de patiënt het beste kan worden behandeld. Overleg laagdrempelig met de experts van het desbetreffende aandachtsgebied.

Inleiding

In dit protocol wordt gestreefd naar standaardisatie van de behandeling van verschillende autoimmuunaandoeningen. Het overgrote deel van de adviezen in dit protocol berusten op expert opinion. Bij behandeling van aandoeningen waarbij naast neurologische symptomen ook andere orgaansystemen betrokken zijn, wordt er geadviseerd de casus te bespreken in de Klinische Immunologie en Reumatologie (KIR)-bespreking in het AMC. Dit geldt vooral voor aandoeningen zoals vasculitis, m. Behçet, sarcoïdose en bindweefselaandoeningen. Intensivering van de therapie met 2^e lijnsbehandelingen bij alle auto-immuun aandoeningen kan ook bij de KIR bespreking worden besproken. Aanmelding vindt plaats via secr-reuma@amc.uva.nl. Tijdens de bespreking moet een korte en bondige Powerpointpresentatie over de patiënt gegeven worden die is voorbesproken met de supervisor van de betreffende patiënt.

Primaire vasculitiden met neurologische symptomen worden als één groep besproken omdat de behandeling voor deze ziektebeelden gelijk is. Uitzondering hierop is de reuzencel arteritis. De behandeling van de vaker voorkomende secundaire vasculitiden worden bij de onderliggende aandoening besproken. Voor enkele aandoeningen (acute gedissemineerde encephalomyelitis (ADEM), myasthenia gravis, multipele sclerose, neuromyelitis optica – onderdeel van het MS-protocol bij update hiervan) wordt verwezen naar de reeds aanwezige protocollen.

Maatregelen voorafgaand aan starten immunosuppressieve therapie

Er bestaat geen “veilig” niveau van immuunsuppressie. Voor het starten van langdurige immunosuppressieve therapie moet laagdrempelig worden overwogen om potentiële infectiehaarden uit te sluiten, zeker indien patiënt immunogecompromiteerd is.

- bij herkomst uit endemisch gebied voor tuberculose: X-thorax en Mantoux-test. Bij BCGvaccinatie IGRA-test verrichten en bij twijfel overleg met longarts
- bij vroeger verblijf in de tropen (o.a. Suriname) of eosinofilie: faecesonderzoek op amoeben en Strongyloides
- bij overige verdenking op onderliggende infectie standaard work-up focus onderzoek met urinekweek – eventueel sputumkweek – X-Thorax
- Geef de patiëntenfolder van het betreffende medicament mee (zie Kwadraet)

Maatregelen tijdens immunosuppressieve therapie

Bij gebruik van corticosteroïden (verwacht gebruik > 3 maanden):

1. Algemene adviezen: Stop roken, reduceer alcohol, meer activiteit, valpreventie

2. Profylaxe in de vorm van:

- calcium/vitamine D 500 mg/800 IE 1 dd en
- alendroninezuur 70 mg 1 keer per week. Bij contra-indicaties bisfosfonaat voor orale behandeling (oesophagusstrictuur) i.v. behandeling overwegen, b.v. met APD 35 mg 1x / 3 maanden via dagbehandeling dan wel zoledroninezuur 5 mg 1x/ jaar

- maagbescherming alleen op indicatie – zoals bij maagklachten, maag- of duodenumulcus in de voorgeschiedenis of relevante co-medicatie (met name NSAID's en acetylsalicylzuur)
- Bij alle immunosuppressieve therapie bij temperatuur >38C: 3x bloedkweken – urine-kweek – kweken van verdachte foci – i.p. altijd X-Thorax
- Staak osteoporose profylaxe indien de dagelijks dosering prednisolon onder de 7.5 mg is of gebruik langer dan 10 jaar.

Ziektebeelden

[Arteritis temporalis \(reuscel arteritis\)](#)

[Auto-immuun encephalitis](#)

[Auto-immuun myelitis](#)

[M. Behçet](#)

[Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie](#)

[Myositis](#)

[Guillain-Barré syndroom](#)

[Geïsoleerde cerebrale vasculitis](#)

[Geïsoleerde vasculitis van de perifere zenuwen](#)

[Multifocale motorische neuropathie](#)

[Neurosarcoïdose](#)

[Sjögren met neurologische symptomen](#)

[Systemische lupus erythematosus met neurologische symptomen](#)

[Vasculitis van kleine en middelgrote vaten geassocieerd met neuropathie en/of herseninfarcten](#)

Behandelschema's

[Schema 1: Prednisolonafbouwschema bij arteritis temporalis](#)

[Schema 2: Prednisolonafbouwschema bij neurosarcoïdose](#)

[Schema 3: Prednisolonafbouwschema bij andere aandoeningen](#)

[Schema 4: Methylprednisolon stootkuren i.c.m. prednisolon](#)

[Schema 5: Methylprednisolon stootkuren i.c.m. prednisolon bij vasculitis en auto-immuun encephalitis](#)

[Schema 6: Behandeling bij moeilijk te behandelen auto-immuun aandoeningen \(o.a. syndroom van Susac, vasculitis of auto-immuun encefalitis\)](#)

Medicamenten

[Azathioprine](#)

[Ciclosporine](#)

[Corticosteroïden stootkuur](#)

[Cyclofosfamide](#)[Infliximab](#)

[IVIg](#)

[Methotrexaat](#)

[Prednisolon – overig](#)

[Rituximab](#)

Arteritis temporalis (reuscel arteriitis)

- Prednisolon starten met 1 mg/kg 1dd, maximaal 60 mg/dag p.o. Zodra symptoomcontrole is verkregen én de BSE < 30 mm/uur is, afbouwen volgens [schema 1](#).
- Bij oog-symptomen overleg met oogarts. Bij recent visusverlies overweeg te starten met 3 dagen methylprednisolon 1000 mg/dag gevolgd door prednisolon 1 mg/kg gedurende 4 weken. Zodra symptoomcontrole is verkregen en de BSE < 30 mm/uur is, afbouwen volgens [schema 1](#).
- Bij risico-patiënten (DM, osteoporose, etc.) of 2^e recidief tijdens uitsluipen prednisolon overleg in KIR-bespreking; prednisolon plus methotrexaat (max 25-30 mg/kg/week)
- Bij exacerbatie (symptomen en BSE-verhoging) tijdens afbouwen:
 - o bij dosis prednisolon ≥ 15 mg per dag: verhoog totale dosis met 10 mg per dag
 - o bij dosis prednisolon < 15 mg per dag: verhoog totale dosis met 5 mg per dag
- Bij complicaties (b.v. visusdaling): herstart prednisolon 1 dd 40-60 mg
- Bij recidief na staken prednisolon: behandel als nieuwe patiënt

Er is onvoldoende bewijs voor standaard gebruik van trombocyten aggregatieremmers ter preventie van ischemische complicaties.

Auto-immuun encephalitis

- Intraveneus methylprednisolon en prednisolon volgens [schema 5](#) en bij ernstige gevallen 7 maal plasmaferese om de dag
- Verwijdering eventueel aanwezige tumor
- Indien geen klinische verbetering overweeg dan het starten van cyclofosfamide 750 mg/m² gedurende 6 maanden met daarbij eventueel rituximab wekelijks 375 mg/m² per week gedurende 4 weken. Eventueel ook start met oplaaddosering intraveneus immunoglobuline 2 g/kg gevolgd door 3-wekelijkse IVIg 1 g/kg.

Bij verdenking auto-immuun encephalitis zonder auto-immuun encephalitis-antilichamen

Indien andere oorzaken van een encephalitis uitgesloten zijn én het klinisch beeld suggestief blijft voor een auto immuun encephalitis, dan kan een behandeling met eerstelijns immunosuppressieve middelen overwogen worden

Auto-immuun myelitis eci

Intraveneus methylprednisolon en prednisolon volgens [schema 4](#).

M. Behçet

I. Therapie van meningitis of meningoencephalitis

- Intraveneus methylprednisolon 1000 mg/dag gedurende 3 dagen, gevolgd door prednisolon p.o. 1 mg/kg/dag; afbouwen volgens [schema 1](#).

- Bij exacerbatie tijdens afbouwen voeg dan methotrexaat (25 mg per week) of azathioprine (2.5 mg/kg/dag) aan de behandeling toe. Bij onvoldoende controle symptomen is behandeling met een TNF-alfa-antagonist of cyclosporine te overwegen

II. Therapie van vasculitis

- Methylprednisolon en prednisolon volgens schema 5 plus cyclofosfamide 2 mg/kg dd p.o. gedurende drie maanden. Daarna over op azathioprine 2-2,5 mg/kg/dag wat gecontinueerd dient te worden tot minstens 1 jaar na het bereiken van remissie.
- Alternatief: thalidomide (o.a. bij vrouwen onder effectieve contraceptie).

Off label: lenalinomide, anti-TNF (adalimumab, infliximab)

EULAR guidelines 2008: IFNalpha

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie

Behandeling met intraveneus immunoglobuline (IVIg), corticosteroïden en plasmaferese hebben een vergelijkbaar effect in CIDP. IVIg en plasmaferese leiden tot een snelle verbetering terwijl corticosteroïden tot langdurige remissies kunnen leiden.

Inductiebehandeling

I. Patiënten worden behandeld middels 3-wekelijkse infusen met IVIg en intraveneus methylprednisolon gedurende een periode van 18 weken (OPTIC protocol)

- Start met oplaaddosering IVIg van 2 g/kg verdeeld over 3 tot 5 dagen, gevolgd door intraveneus methylprednisolon 1000 mg (kan op dezelfde dag als laatste IVIg infuus). Eerste gift IVIg bestaat uit 30 gram en wordt toegediend op de afdeling of dagbehandeling. Indien mogelijk wordt het resterend IVIg en methylprednisolon door Sanquin Thuiszorg in de thuissituatie verzorgd. Recept aanmaken via Sanquin thuiszorg in overleg met neuromusculaire neurologen
- Week 3, 6, 9, 12, 15 en 18: IVIg 1 g/kg in 1 of 2 dagen afhankelijk van het gewicht (in principe niet meer dan 80 gram/dag) en intraveneus methylprednisolon 1000 mg

Bij contra-indicaties voor IVIg start met dexamethason stootkuren 40 mg/dag gedurende 4 achtereenvolgende dagen met intervallen van 28 dagen en in totaal 6 stootkuren. Bij contra-indicaties voor corticosteroïden start met alleen IVIg volgens OPTIC protocol

II. Patiënten bij wie er onvoldoende effect is van corticosteroïden of IVIg, start met plasmaferese, 7 maal om de dag.

III. Er is geen bewezen 2^e lijns behandeling. Veel gebruikte behandelingen zijn azathioprine, methotrexaat, mycophenolaat mofetil en rituximab. 2^e lijnsbehandeling wordt alleen gestart in overleg met neuroloog gespecialiseerd in neuromusculaire aandoeningen

Onderhoudsbehandeling

In overleg met neuromusculaire neuroloog; meestal IVIg 1 gram/kg lichaamsgewicht elke 3 of 4 weken gevolgd door afbouw dosering op geleide van kliniek.

Myositis

I.

A. Dexamethason stootkuren met 40 mg/dag gedurende 4 achtereenvolgende dagen met intervallen van 28 dagen en in totaal 6 stootkuren. Bij fluctuaties tussen intervallen of bij onvoldoende effect start met prednisolon 20 mg per dag naast dexamethason.

OF

B. Prednisolon (1-1,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag per os) gedurende vier tot zes weken, gevolgd door afbouwen volgens [schema 3](#)

II. Bij klinische achteruitgang na initieel goed herstel opnieuw starten van de eerste behandeling of een combinatie van de eerste behandeling met een immunosuppressivum (azathioprine (2,5 mg/kg), methotrexaat (tot 25 mg per week)) (klasse 4) in overleg met een neuroloog gespecialiseerd in neuromusculaire aandoeningen

III. Bij falen van de behandeling met corticosteroïden wordt een 2e lijns behandeling gestart of toegevoegd. Van andere middelen is geen of slechts een gering gunstig effect aangetoond, terwijl er frequent significante bijwerkingen optreden. Met methotrexaat per os (25 mg/week) danwel subcutaan en azathioprine (tot 2,5 mg/kg/dg) is de meeste ervaring opgedaan. IVIg kan een kortdurend gunstig effect hebben bij sommige patiënten met DM. Bij therapieresistente myositis kan nog cyclofosfamide (oraal of intraveneus) of rituximab worden overwogen (3e lijns behandeling)

Nota bene

- Bij DM heeft de aangedane huid bescherming tegen zonlicht. Behandeling met hydroxychloroquine vormt de initiële behandeling van niet-ernstige amyopathische DM. De behandeling van ernstige amyopathische DM verschilt niet van die bij DM
- Bij uitblijven van een positief effect op het gebruik van prednisolon dient heroverweging van de diagnose plaats te vinden
- Off-label: etanercept (volgens NVR), rituximab; juveniele dermatomyositis abatacept

Guillain-Barré Syndroom

Intraveneus Immunoglobuline 0,4 g/kg/dag gedurende 5 dagen. Plasmaferese kan overwogen worden als alternatief; is even effectief maar in de regel lastiger toe te passen.

Geïsoleerde cerebrale vasculitis

- Intraveneus methylprednisolon en prednisolon volgens [schema 5](#).

EN

- Oraal Cyclofosfamide 2 mg/kg/dag; na 3 maanden vervangen door azathioprine, methotrexaat of mycophenolaat mofetil

Geïsoleerde vasculitis van de perifere zenuwen

- I. Methylprednisolon en prednisolon volgens [schema 4](#).

II. Bij onvoldoende respons start behandeling volgens het primaire vasculitis behandelingschema

Multifocale motore neuropathie

I. Intraveneus immunoglobuline 2 g/kg gedurende 2 of 5 dagen (inductie), daarna onderhoudsdosering en toedieningsfrequentie op geleide van het klinisch beeld (alleen case series beschikbaar). Als alternatief voor IVIg onderhoudstherapie kan subcutane Ig geprobeerd worden. De dosis IVIg moet ten minste 1:1 omgezet worden naar de subcutane dosis. Soms is subcutaan meer Ig nodig om iemand klinisch stabiel te houden.

II. Indien hiermee geen goed resultaat wordt bereikt kan cyclofosfamide, cyclosporine, azathioprine, of rituximab geprobeerd worden. In case series met kleine aantallen patiënten zijn deze middelen effectief gebleken.

Neurosarcoïdose

I. Afhankelijk van de ernst van de ziekte en localisatie. CZS localisatie, chronische meningitis en multipale mononeuropathie rechtvaardigt in het algemeen intensievere behandeldeling dan sarcoid myopathie.

- Intraveneus methylprednisolon en prednisolon volgens [schema 4](#). Bij goede respons op therapie afbouwen volgens [schema 2](#).

OF

- Oraal Prednisolon 1 dd 30 mg (o.a. bij sarcoidmyopathie)

II. Bij onvoldoende verbetering of bij een relapse tijdens of na afbouwen van prednisolon, start oraal methotrexaat in opbouw tot 25 mg 1x/week. Bij contra-indicaties voor of bijwerkingen van methotrexaat, evenals falen van behandeling met methotrexaat, wordt geadviseerd te starten met oraal azathioprine in opbouw tot 2,5 mg/kg/dag. Advies is om eerst prednisolon af te bouwen en vervolgens pas tweedelijs en/of derdelijs therapie te staken

III. Bij onvoldoende respons op eerste en tweedelijs therapie of bij contra-indicaties voor tweedelijs therapie, wordt geadviseerd te starten met TNF-alfa antagonisten met de dosering 5mg/kg eenmaal per 6 weken. Vanwege het feit dat methotrexaat en azathioprine pas na enkele maanden werken, kan er bij ernstige ziekte voor worden gekozen om bij falen van methylprednisolon stootkuren te starten met TNFalfa antagonisten zonder dat er eerst wordt gestart met tweedelijs therapie. Overweeg dan de tweedelijs therapie na evaluatie van het effect van TNF-alfa antagonisten alsnog te starten.

Sjögren met neurologische symptomen (i.e. myelitis, multipale mononeuropathie)

I. Inductie therapie, d.w.z. tegelijk:

- Intraveneus methylprednisolon 1000 mg/dag gedurende 3 dagen gevolgd door prednisolon 1 mg/kg/dag gedurende 8 weken, afbouwen volgens [schema 3 b](#)

EN

- Intraveneus Cyclofosfamide 0.5-0.75 g/m²/maand gedurende 6 maanden

II. Onderhoudstherapie (na staken cyclofosfamide):

- azathioprine 2 mg/kg/dag

Systemische lupus erythematosus met neurologische symptomen

I. Inductie therapie, d.w.z. tegelijk::

- Intraveneus methylprednisolon 1000 mg/dag gedurende 3 dagen gevolgd door prednisolon 1 mg/kg/dag gedurende 8 weken, afbouwen volgens [schema 3 b](#)

EN

- Intraveneus Cyclofosfamide 0.5-0.75 g/m²/maand gedurende 6 maanden

II. Onderhoudstherapie (na staken cyclofosfamide):

- azathioprine 2 mg/kg/dag óf
- overweeg vooral bij nefritis mycofenolaatmofetil 1-2 gram/dag beide in combinatie met lage dosis prednison

* in principe worden alle patiënten met SLE behandeld met Hydroxychloroquine, behandeling via KIR.

Vasculitis van kleine en middelgrote vaten geassocieerd met neuropathie en/ herseninfarcten

Classificatie van vasculitis

I. Primaire systemische vasculitis

1. overwegend kleine vatenvasculitis
 - a. microscopische polyangiitis
 - b. eosinofiele granulomatose met polyangiitis (voorheen: syndroom van Churg–Strauss)
 - c. granulomatosis with polyangiitis (voorheen: granulomatose van Wegener)
 - d. essentiële gemengde cryoglobulinemie (non-HCV)
 - e. Henoch–Schönlein purpura
2. overwegend middelgrote vatenvasculitis
 - a. polyarteritis nodosa (PAN)
3. overwegend grote vatenvasculitis
 - a. reuzencel arteriitis
 - b. Takayasu's arteriitis

II. Secundaire systemische vasculitiden geassocieerd met een van de volgende:

1. bindweefselziektes
 - a. reumatoïde arthritis
 - b. systemic lupus erythematosus
 - c. syndroom van Sjögren
 - d. systemische sclerose
 - e. dermatomyositis
 - f. mixed connective tissue disease

2. sarcoïdose
3. ziekte van Behçet
4. infectie
5. medicatie
6. maligniteit
7. inflammatory bowel disease (IBD)
8. hypocomplementemisch urticaria vasculitis syndroom

Behandeling primaire systemische vasculitis met neurologische betrokkenheid

Behandeling intraveneus methylprednisolon en prednisolon volgens [schema 5](#) samen met oraal cyclofosfamide 2 mg/kg/dag gedurende 3 maanden. Daarna onderhoudstherapie in de vorm van oraal azathioprine 2,5 mg/kg/dag tot minstens 1 jaar na bereiken van remissie

In recente jaren zijn er meerdere studies geweest naar de inductiebehandeling van ANCA-positieve vasculitis waarin rituximab met cyclofosfamide werd vergeleken. De behandelingen lijken even effectief, ook op de lange termijn. Vooralsnog is cyclofosfamide 1^e keus. Bij contra-indicaties voor cyclofosfamide, falen van behandeling en of maximaal bereikte cyclofosfamide dosering is rituximab (375 mg/m² wekelijks gedurende 4 weken) een goed alternatief

Voor andere vasculitiden zie beschrijving elders of behandel de onderliggende aandoening

Schema 1. Afbouwschema prednisolon bij arteritis temporalis

Starten met oraal 1 mg/kg/dag afgerond naar dichtstbijzijnde 10-voud. Maximale dosering is 60 mg/dag

Maand	Dosis (mg/ dag)
1	60
2	50
3	40
4	30
5	25
6	20
7	20
8	15
9	15
10	10
11	10
12	7,5
13	7,5
14	5
15	5
16	4
17	4
18	3
19	3
20	2
21	2
22	1
23	1
24	Stop

Schema 2. Afbouwschema prednisolon bij neurosarcoïdose

Maand	Dosis (mg/ dag)
1	20
2	15
3	10
4	7,5

5	5
6	2,5
7	Stop

Schema 3. Afbouwschema prednisolon bij overige aandoeningen

Linker kolom (3a) is van toepassing indien er alleen met orale prednisolon wordt gestart. Starten met oraal 1 mg/kg/dag afgerond naar dichtstbijzijnde 10-voud. Maximale dosering is 60 mg/dag, met uitzondering van myositis en therapie resistente myasthenie. Rechter kolom (3b) is (hetzelfde) afbouwschema van prednisolon die gebruikt wordt **na** methylprednisolon stootkuren in combinatie met prednisolon 20 mg gedurende 6 maanden (schema 4 en schema 5).

Schema 3 a.	Dosis (mg/ dag)
Maand	
1	100
2	90
3	80
4	70
5	60
6	50
7	40
8	30
9	20
10	20
11	15
12	15
13	10
14	10
15	7,5
16	7,5
17	5
18	5
19	2,5
20	2,5
	stop

Schema 3 b.	Dosis (mg/ dag)
Maand	
1	15
2	15
3	10
4	10
5	7,5
6	7,5
7	5
8	5
9	2,5
10	2,5
	stop

Schema 4. Methylprednisolon stootkuren i.c.m. prednisolon

- intraveneus methylprednisolon 1000 mg/dag gedurende drie dagen op de volgende momenten:

Week
1
5
9

EN

- tegelijkertijd starten met oraal prednisolon 20 mg gedurende 26 weken, daarna afbouwen volgens [schema 3b](#)

Schema 5. Methylprednisolon stootkuren i.c.m. prednisolon bij vasculitis en auto-immuun encephalitis

- intraveneus methylprednisolon 1000 mg/dag gedurende drie dagen op de volgende momenten:

Week
1
3
7

EN

- tegelijkertijd starten met oraal prednisolon 20 mg gedurende 26 weken, daarna afbouwen volgens [schema 3b](#)

Schema 6. Behandeling bij moeilijk te behandelen auto-immuun aandoeningen (o.a. syndroom van Susac, vasculitis of auto-immuun encefalitis)

- intraveneus methylprednisolon 1000 mg/dag gedurende 5 dagen gevolgd door intraveneus methylprednisolon 1000 mg/dag gedurende 3 dagen elke 2 weken tot er klinisch respons is, daarna uitbreiden naar interval van 4 weken (duur stootkuren afhankelijk van klinisch respons).
- oraal prednisolon 20 mg
- plasmaferese (7 maal, om de dag)
- na staken plasmaferese, start met intraveneus Immunoglobulinen 2 g/kg en herhaal intraveneus Immunoglobulinen 1 g/kg elke 3 weken.
- intraveneus cyclofosfamide 0.75 g/m²/maand gedurende 6 maanden

Medicamenten

Azathioprine

Belangrijke contraindicaties

- Leverfunctiestoornissen
- Anemie, leukopenie, thrombopenie tenzij t.g.v autoimmuunziekte

Belangrijke interacties

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

Voorschrijven – tablet à 50 mg of 25mg (“mitis”)

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

Labcontroles na 1 week, bij stabiele bevindingen tot 8 weken iedere 2 weken en daarna in afnemende frequentie.

ontroleer hierbij: Hb, leuco's, leuco diff, thrombo's, AF en ALAT

Dosisaanpassing bij labafwijkingen:

- Dosis halveren indien leuco's < $3 \times 10^9/l$, granulo's < $1 \times 10^9/l$ en/of thrombo's < $100 \times 10^9/l$
- Stop azathioprine indien leuco's < $2 \times 10^9/l$, granulo's < $0.5 \times 10^9/l$ en/of thrombo's < $50 \times 10^9/l$ en/of leverenzymen stijgen naar > 3 x de normaalwaarde

Belangrijke bijwerkingen

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

Ciclosporine

Belangrijke contraindicaties

- Hypertensie; nierfunctiestoornis; premaligne en maligne afwijkingen; zwangerschap en kinderwens

Belangrijke interacties

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

Voorschrijven (Caps à 25 mg en 100 mg)

- Tevoren lipiden en 2x kreatinine bepalen
- Startdosis bij artritis: 2,5 mg/kg/dag per os in 2 giften

Controles

- Gedurende 3 maanden 1x/2 weken controle tensie, kreatinine en kalium, daarna bij stabiele instelling in afnemende frequentie.
 - o Als kreat >30% stijgt dosis 50% reduceren.
 - o Als kreat na 1 maand niet normaliseert naar uitgangswaarde stoppen.
- Controleer na 1 maand ook het lipidenspectrum en leverfuncties, daarna incidenteel
- Als bijwerking, ineffectiviteit of twijfel aan therapietrouw kunnen dalspiegels worden bepaald 12 uur na inname
- Bij onvoldoende effect na 6 weken iedere 4 weken ophogen met 25% tot maximaal 5 mg/kg/dag
- Indien na 3 maanden onvoldoende effect stop of combineren met methotrexaat
- Bij remissie na 3 maanden geleidelijk à 2 maanden 0,5 mg/kg/dag verminderen

Belangrijke bijwerkingen

- Nefrotoxiciteit (30%) - is reversibel mits tijdige aanpassing dosis; jicht; hirsutisme (25%); hypertensie (15%); gingiva-hyperplasie (8%); leverfunctiestoornissen; gastrointestinale klachten; jeuk; moeheid
Minder frequent: tremor, paraesthesieën, hoofdpijn, hyperkaliëmie, pancreatitis

Corticosteroïden – stootkuur (oraal dexamethason of intraveneus methylprednisolon)

Belangrijke contra-indicaties

Zie 'Prednisolon'

Belangrijke interacties

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

Voorzorgsmaatregelen

Geen

Controles

Tijdens de kuur glucose, electrolyten en bloeddruk controleren

Belangrijke bijwerkingen

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

Cyclofosfamide (oraal of intraveneus)

Deze behandeling wordt door de KIR gecoördineerd en mag in principe niet plaatsvinden op de afdeling neurologie.

Belangrijke contra-indicaties

Actieve infectie, beenmergdepressie, ernstige blaasaandoeningen, obstructie uretra

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

Voorzorgsmaatregelen

- Raad een zwangerschap sterk af in verband met teratogeniciteit
- Streef naar diurese 3 liter/dag i.v.m. effect toxische metabolieten op blaas. Bij orale therapie: tabletten in de ochtend innemen en blaaslediging voor de nacht
- Bij M. Wegener PCP profylaxe starten
- Na start behandeling elke 2 weken labcontrole (Hb, Leucodiff, Trombo, ASAT/ALAT, kreat, γ -GT, AF). Beenmergdepressie volgt 1-2 weken na toediening cyclofosfamide
- Bij macroscopische hematurie (risico op hemorrhagische cystitis) tot nader order behandeling staken. Overweeg verwijzing uroloog
- Voor invloed cyclofosfamide op fertiliteit: zie gonadale toxiciteit en cryopreservatie

Gonadale toxiciteit en cryopreservatie

Bij de man

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

- Verwijzing fertiliteitslaboratorium (poli A1) voor cryopreservatie spermatozyten. Meer informatie en aanvraagformulieren op: <http://www.fertiliteitslaboratorium.nl/index.php?main=1&sub=3&lang=ned>
- Cryopreservatie spermatozyten:
 - o Sperma afgifte kan vaak op dezelfde dag als aanvraag
 - o Patiënt dient een negatieve uitslag voor HIV, HBV, HCV en HTLV te hebben. Indien nodig kan het sperma in quarantaine worden gezet. Kosten: ong. 400 euro; vergoeding afhankelijk van type verzekering

Bij de vrouw

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

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

Cyclofosfamide (Endoxan) intraveneus

- Zes maanden 1 keer per maand 1 infuus Cyclofosfamide. Zie indicatie voor duur en additionele behandeling
- Initiële dosis 750 mg/m² (lichaamsoppervlak (met een maximum van 1500 mg bij mannen en 1350 mg bij vrouwen, in combinatie met prednisolon (zie indicatie). Initiële dosering naar 500 mg/m² indien renale klaring < 40 ml/min of indien patiënt ouder dan 70 jaar

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

Cyclofosfamide (Endoxan) oraal (tablet is 50 mg)

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

Belangrijke bijwerkingen

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

Vaccinaties

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

Infliximab (Remicade)

Belangrijke contra-indicaties

Contra-indicaties voor Infliximab zijn: overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het geneesmiddel, ernstige co-morbiditeit, actieve of recente infecties, recente vaccinaties met levende vaccins, immunodeficiëntie, kanker in de voorgeschiedenis (tenzij 5 jaar in totale remissie), zwangerschap, leeftijd onder de 18 jaar, nier- en/of leverinsufficiëntie, afwijkend bloedbeeld, hartfalen NYHA klasse III-IV, persisterende hepatitis B/C of HIV, TBC of TBC gehad in het verleden (patiënt moet dan eerst profylactisch behandeld worden)

Voorzorgsmaatregelen

Voorafgaande aan de eerste gift (minimaal een week ervoor) wordt gecontroleerd of de patiënt een latente TBC zou kunnen hebben d.m.v. een Mantoux test, bloedonderzoek (IGRA), en een röntgenfoto (X-thorax). De mantoux wordt bij voorkeur gezet en afgelezen via de poli longziekten. Hiervoor is een apart briefje gemaakt waarop de arts de klinische gegevens moet invullen. De IGRA test (ook wel quantiferon test genoemd) is elektronisch aan te vragen. Het staat onder bloed - immunologie - immuunrespons - naam test: IFNg productie op MTB (IGRA). Ook wordt routine bloedonderzoek verricht om de algemene conditie van de patiënt voor de behandeling vast te leggen. Hiervoor zijn standaard laboratorium aanvraagsets gemaakt die

in de zorgdesktop kunnen worden aangeklikt (biologicals screening en hidradenitis suppurativa controle (ontstekings parameters)). Verder wordt soms de ernst van de aandoening vastgelegd door de arts of research verpleegkundige. Hiervoor worden vragenlijsten, scoreformulieren en klachten scoreformulieren gebruikt. Soms worden van te voren ook foto's gemaakt van de afwijkingen.

Voorafgaande aan de eerste behandeling wordt minimaal bepaald:

- Hematologie: (BSE, Hb, leuko's, leuko diff, trombo's)
- Chemie: (Na, K, kreat, ureum, glucose, ALAT, ASAT, AF, GGT, CRP)
- Zwangerschapstest bij vrouwen in vruchtbare leeftijd (urine onderzoek)

Onderzoek tijdens de behandeling

Het is niet standaard dat alle patiënten voor elke infusie bloedonderzoek moeten laten doen. Dit gebeurt op indicatie. Het is gebruikelijk om het bloed regelmatig (bij de eerste 3 giften en daarna om de 4 maanden) te controleren om te volgen hoe het gaat (ontstekingsparameters) en om eventuele bijwerkingen te signaleren.

De zaalarts bepaalt of er bloed geprikt moet worden. Dit bloedonderzoek wordt aangevraagd door middel van een standaard laboratorium aanvraagset voor controle bij infliximab en wordt geprikt op het polilab. Als de zaalarts de uitslagen wil hebben voordat de behandeling wordt gestart, moet het cito worden aangevraagd en moet de patiënt eerst met het prikformulier naar de poli. Het is ook mogelijk om de patiënt na de infusie bloed te laten prikken. Het besluit of een behandeling wel of niet doorgaat hangt af van klinische criteria en hoe de patiënt zich voelt. Hiervoor is een lijst met vragen gemaakt (checklist).

Dosis en behandelingschema

Remicade wordt op naam van patiënt besteld via het geneesmiddelen voorschrijf systeem. Het gebruikelijke opstart schema is 5 mg/kg op week 0, 2 en 6. Na de eerste gift krijgt de patiënt dus 2 weken later de tweede gift, en weer 4 weken daarna de derde gift. Daarna wordt het om de 8 weken gegeven. Een ampul Remicade bevat 100 mg en kost circa 650 euro. De hoeveelheid Remicade die gegeven wordt, wordt afgerond naar hele ampullen van 100 mg. Er wordt niets weggegooid. Voorbeeld: een patiënt van 75 kg heeft $5 \times 75 = 375$ mg nodig, dit worden 4 ampullen van 100 mg. Tijdens de behandeling wordt de dosering vaak nog veranderd door de dosering te verhogen of te verlagen of door het interval te verkorten of te verlengen (4-12 weken). Het interval mag niet langer worden dan 20 weken, want dat verhoogt de kans op het optreden van infusiereacties

Intraveneus immunoglobuline (IVIg)

Belangrijke contraindicaties

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

Belangrijke interacties

De immuunrespons op bepaalde vaccins (mn mazelen, bof, rubella) kan worden verzwakt

Voorzorgsmaatregelen

- Eventuele vaccinatie met verzwakt levend virus dient tot ten minste 3 maanden na behandeling te worden uitgesteld
- Geen IVIg toedienen binnen 2 weken na vaccinatie of revaccineren na 3 maanden
- Rekening houden met doseringsschema bij neiging tot decompensatio cordis i.v.m. volumebelasting

Controles

eenmalig IgA spiegel (immuno-electroforese); nierfunctie

Belangrijke bijwerkingen

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

Methotrexaat

Belangrijke contra-indicaties

Relatief: Pulmonale problemen (m.n. COPD) in voorgeschiedenis i.v.m. grotere kans op interstitiële pneumonitis (1-3). Niet geven bij creatinine klaring < 40 ml/min. Hepatitis, levercirrhose, anemie, leukopenie, trombopenie, zwangerschap en kinderwens

Belangrijke Interacties

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

Voorzorgsmaatregelen

- Raad een zwangerschap sterk af in verband met teratogeniciteit
- X-Thorax vooraf indien niet eerder gemaakt
- Bespreek goede anticonceptie
- niet combineren met trimethoprim
- alcohol max. 1 à 2 glazen dd
- geen levende vaccins (gele koorts); verder alles incl. griepvaccin toegestaan

Dosering

Tablet 2,5 mg en 10 mg. Start 7,5-15 mg/week, mede op geleide van effect stapsgewijs iedere 2-4 weken ophogen tot maximaal 25-30 mg/week. Bij creatinine klaring 40-70 ml/min MTX-dosis halveren. Bijgeven foliumzuur 5 mg 1x/week 24 uur na laatste gift MTX. bij dosis MTX>15 mg/week 2x per week foliumzuur 5 mg. Overweeg MTX s.c. bij gastrointestinale intolerantie of onvoldoende effect.

Controles

- Bloedcontroles eenmaal per 4 weken t/m 3 maanden na dosiswijziging, daarna eenmaal per 4 maanden: Hb, Leuco, Thromb, kreatinine, ALAT, AF. NB: ALAT & ASAT: tot 3 x bovengrens normaalwaarde acceptabel
- Bij methotrexaat subcutaan voorschrijven in medicator met in opmerkingenveld 'kant-en-klaar spuitjes, maximaal volume 1,5 ml'.
- Bij chirurgie MTX niet staken
- Geen levende vaccins (gele koorts); verder alles incl. griepvaccin toegestaan

Belangrijke bijwerkingen

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

Prednisolon

Belangrijke contra-indicaties

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

Belangrijke interacties

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

Voorzorgsmaatregelen

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

Controles

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

Belangrijke bijwerkingen

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

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

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

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

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

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

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

Metabolisme: negatieve stikstofbalans door eiwit afbraak

Psychiatrisch: depressie, psychose

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

Rituximab

Belangrijke contra-indicaties

Overgevoeligheid voor rituximab; overgevoeligheid voor muizeneiwitten of gelijktijdig van andere monoklonale antilichamen; actieve, ernstige infecties; sterk verminderde afweer; ernstig hartfalen; ernstig nierfalen; zwangerschap; hoge titer antistoffen tegen rituximab met eerder allergische symptomen

Voorzorgsmaatregelen

- altijd in consult vragen van de KIR

pre-medicatie:

- intraveneus methylprednisolon 100mg inlopen in 15 minuten (LET OP: de toediening dient 30 minuten vóór de rituximab-infusie te zijn afgerond)
- Paracetamol 1000 mg per os
- Cetirizine 10 mg per os
- Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd dienen gewezen te worden op het belang van anticonceptie en / of anticonceptie voorgeschreven te krijgen
- Patiënten bekend met bijnierschorsinsufficiëntie of chronisch gebruik van steroiden dienen rond de toediening van rituximab, hydrocortison in een stress dosering voorgeschreven te krijgen cf. het protocol "Stress" en hydrocortison
- Bij een verlaagd IgG (<5g/L) is profylaxe met co-trimoxazol geïndiceerd in de dosering volgens het Kinderformularium

Controles

- Bij het vervolg van B-cellen na rituximab worden bloedbeeld (incl. B-cellen) en IgG volgens onderstaand schema (elke 3 maanden tot herstel van B-cellen) vervolgd. Het aantal B-cellen wordt als volgt aangevraagd: "B-cel aantal hoog sensitief" (* = alleen indien B-cellen na eerste gift nog aantoonbaar waren)
- Doel van de behandeling is om gedurende minstens 9 maanden het absolute aantal CD20-positieve lymfocyten in het perifere bloed te verlagen tot minder dan $0.050 \cdot 10^6/l$ (of: <2% van totaal aantal lymfocyten). Indien het aantal CD20-positieve lymfocyten een maand na aanvang van de behandeling niet lager is, dan wordt een derde en eventueel een vierde gift rituximab gegeven i.o.m. de afd. Kinderimmunologie. Wanneer binnen 9 maanden na aanvang van de behandeling het percentage CD20-positieve lymfocyten stijgt tot boven $0.050 \cdot 10^9/l$, kan opnieuw rituximab worden toegediend (afhankelijk van de indicatie)
- Indien het serum IgG daalt <4.5 g/l, dient de patiënt co-trimoxazol in profylactische dosering volgens het Kinderformularium voorgeschreven te krijgen. Jongere kinderen (met name <5 jaar) hebben mogelijk een verhoogd risico hiervoor
- Zodra het aantal B-cellen herstelt ($>0.050 \cdot 10^6/l$) en er geen verlaagd IgG is hoeft er geen controle hierop meer plaats te vinden. Dit is vanzelfsprekend wel het geval in het IgG verlaagd blijft

Dosering

Afhankelijk van indicatie. Meest gebruikte schema is wekelijks 375mg/m², gedurende 4 weken

Belangrijke bijwerkingen

- Allergische reactie: de kans op een allergische reactie is het grootst tijdens de eerste twee uur van de eerste infusie, maar kan dit ook bij vervolginfusies optreden. Indien de eerste toediening zonder problemen is verlopen kunnen de controles bij volgende infusies minder frequent (elke 30 minuten) worden gedaan
- "Cytokine release syndrome": bij maligne aandoeningen met een hoge tumorlast of een groot aantal circulerende maligne cellen, is er een kleine kans op een ernstig "cytokine release syndrome" en/of tumor lysis syndroom. Een vertraagde infusiesnelheid moet dan overwogen worden
- Patiënten met systeemziekten als MCTD of SLE hebben een hoog risico op het (ontwikkelen van) antistofvorming tegen rituximab. Indien een dergelijke patiënt eerder allergisch hebben gereageerd op rituximab, dan dienen antistoffen tegen rituximab vóór een volgende gift bepaald te worden (zie verder onder Werkwijze / beleid)
- Het doormaken van infecties tijdens de periode van B-celdepletie leidt niet altijd tot een voldoende antistofrespons en dus kunnen patiënten dezelfde infectie later opnieuw doormaken. De antistofrespons op een infectie kan nagegaan worden door het bepalen van de IgG-titer tegen het specifieke micro-organisme (bijv. Varicella zoster-virus)
- De respons op vaccinatie wordt door rituximab suboptimaal gedurende de periode van B-cel depletie. Om deze reden dienen vaccinaties voor de duur van de B-celdepletie uitgesteld te worden en moeten vaccinaties, gegeven in de 4 weken vóór de eerste gift, niet als effectief worden beschouwd

- Literatuur

Acute gedissemineerde encephalomyelitis (ADEM)

- Acute Disseminated encephalomyelitis. Marchioni E, Tavazzi E, Minoli L, et al. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10 (4): 307-14
- Post Infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infection*. 2009
- Acute Disseminated encephalomyelitis. An Update. Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al. *Arch Neurol*. 2005; 62: 1673-80
- Acute Disseminated encephalomyelitis. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J et al. *Neurology*. 2007; 68: S23-S36

Arteriitis temporalis (reuscel arteriitis)

- G Nesher, Y Berkun, M Mates et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1332-37 □ N Pipitone and C Salvarani. Improving therapeutic options for patients with giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20:17-22.
- C Salvarani, F Cantini, GG Hunder. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234-45
- C Pont et al. Giant cell arteritis: current treatment and management. *World J Clin Cases*. 2015; 3 (6): 484-94
- J. Sumayya et al. Treatment of giant cell arteritis. *Curr Opin Ophtalmol*. 2015; 26: 469-75
- Mollan SP1, Sharrack N, Burdon MA, Denniston AK. Aspirin as adjunctive treatment for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3 (8): CD010453

Auto-immuun encephalitis

- Nosadini M et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015; 15(12): 1391-419
- Newman MP, Blum S, Wong RC, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, Gillis D. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J*. 2016; 46(2) :148-57
- Titulaer MJ, Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2) :157-65.
- Dalmau J. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011; 10(1): 63-74. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2
- Linnoila JJ et al. Neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Semin Neurol* 2014; 34: 458–66

M. Behçet

- A Al-Araji and DP Kidd. Neuro-Behcet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8: 192-204 □ G Hatemi et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1656-62
- G Tomasson, PA Monach and PA Merkel. Thromboembolic disease in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 41-46
- A Saenz et al: Pharmacotherapy for Behcet's syndrome (Review). *The Cochrane Library*. 2009; 2

- Saenz M, Ausejo, GA Wells, V Welch, P Tugwell. Pharmacotherapy for Behcet's syndrome. *Cochrane Database of systematic Reviews*

Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie

- Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, NobileOrazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy-First Revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(3):356-63

Myositis

- Richtlijn Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body'-myositis. Nederlandse Vereniging voor Neurologie en ISNO. Van Zuiden Communications B.V. Alphen aan den Rijn, 2005.
- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusion as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
- De Visser M, Van de Vlekkert Hoogendijk JE, De Haan RH, Algra A, Van der Tweel I, Van der Pol WL, Uijtendaal EV. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in subacute inflammatory myopathies: A randomised clinical trial. *Neuromusc Disord* 2008;18:833 (Proceedings to WMS congres, Newcastle 2008).
- Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:824-9.
- Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:67-71.
- Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992;326:1380-4.
- Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, Studynkova J, Kafkova J, Bartunkova J, et al. Ciclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:95-102.
- Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis: a randomised crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum*. 1998; 41: 392-9

Guillain-Barré syndroom

- Richard ACH, Swan AV, van Koningsveld R, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain- Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, 2009
- Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009; 2

Geïsoleerde cerebrale vasculitis

- Salvarani C et al. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (21) :e738

Geïsoleerde vasculitis van de perifere zenuwen.

- Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS, Guillevin L, Hadden RD, Heuss D, Léger JM, Notermans NC, Pollard JD, Said G, Sobue G, Vrancken AF, Kissel JT; Peripheral Nerve Society. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of nonsystemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst*. 2010; 15(3): 176-84

Multifocale motorische neuropathie

- van Schaik IN, Bouche P, Illa I, Leger JM, Van den Bergh P, Cornblath DR, Evers EM, Hadden RD, Hughes RA, Koski CL, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2006; 13: 802-8
- Elovaara I, Apostolski P, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sørensen N, Udd B. The EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008; 15: 893-908

Neurosarcoidose

- Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2013; 15: 492-504

Sjögren met neurologische symptomen

- Santosa A et al. Neurosjögren: early therapy is associated with successful outcomes. *J Clin Rheumatol*. 2012; 18(8): 389-92

Systemische lupus erythematosus met neurologische symptomen

- Saison J1 et al. Systemic lupus erythematosus-associated acute transverse myelitis: manifestations, treatments, outcomes, and prognostic factors in 20 patients. *Lupus*. 2015; 24: 74-81
- Fernandes Moça Trevisani V1 et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 28 2 CD002265

Vasculitis van kleine en middelgrote vaten geassocieerd met neuropathie en/ herseninfarcten

- Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Fessler BJ, Ding L, Viviano L, Tchao NK, Phippard DJ, Asare AL, Lim N, Ikle D, Jepson B, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh K, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Mueller M, Sejismundo LP, Mieras K, Stone JH; RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013; 369 (5): 417-27
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 15; 363(3): 221-32