

KWALITEITSBEVORDEREND PROGRAMMA VOOR EEN MEDISCH FARMACEUTISCH OVERLEG (MFO):

Verbeteren van de therapietrouw van de patiënt onder een TNF-alfa-remmer door een betere samenwerking huisarts/apotheker

KONINKLIJKE APOTHEKERS VERENIGING VAN ANTWERPEN (KAVA)
IN SAMENWERKING MET DOMUS MEDICA

September 19, 2017
Auteur: Apr. Silas Rydant (KAVA)

KWALITEITSBEVORDEREND PROGRAMMA VOOR EEN MEDISCH FARMACEUTISCH OVERLEG (MFO)

VERBETEREN VAN DE THERAPIETROUW VAN DE PATIËNT ONDER
EEN TNF-ALFA-REMMER DOOR EEN BETERE SAMENWERKING
TUSSEN HUISARTS EN APOTHEKER

Redactieteam

Apr. Silas Rydant (verantwoordelijke programma)

Apr. Anneleen Robberechts (medewerker KAVA)

Dr. Joachim Truijens (huisarts)

Dr. Frederik Smet (huisarts)

Correspondentie:

KAVA – tav Silas Rydant

Lange Leemstraat 187

2018 Antwerpen

03/280.15.12

Silas.rydant@kava.be

Het redactieteam heeft de grootst mogelijke zorg besteed om dit kwaliteit bevorderend programma samen te stellen vanuit wetenschappelijke, objectieve bronnen. Het kan evenwel niet aansprakelijk worden gesteld voor directe of indirecte schade die het gevolg is van het gebruik van de informatie uit dit document. Van zodra zich een uitbreiding voordoet in indicatie, posologie of andere noodzakelijke informatie, worden de materialen geüpdatet. Niets uit deze uitgave mag worden gebruikt, op welke wijze ook, zonder de voorafgaande en uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de auteur.

Afkortingen

aRMA: additional Risk Minimization Activities

CD: ziekte van Crohn

CU: colitis ulcerosa

DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs

EA: enthesitis-gerelateerde artritis

GGG: goed gebruik geneesmiddelen

HS: hidradenitis suppurativa

IL: interleukine

IMiD: immuun-gemedieerde inflammatoire ziekte

ITG: instituut tropische geneeskunde

JCr: juveniele ziekte van Crohn

JIA: polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

JPP: juveniele plaque psoriasis

MTX: methotrexaat

MS: multiple sclerose

NIU: niet-infectieuze uveïtis

nr-axSpA: niet radiografische axiale spondyloartritis

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

PP: plaque psoriasis

(P)Pso: (pediatrische) psoriasis

PsA: psoriatische artritis

RA: reumatoïde artritis

SA: spondylitis ankylosans

SSZ: sulfasalazine

TBC: tuberculose

TNF- α : tumor necrosis factor alfa

Inhoud

AFKORTINGEN	2
1. INLEIDING	5
1.1. THERAPIETROUW	6
1.2. DOEL.....	7
2. ACHTERGROND TNF-A-REMMERS.....	9
2.1. WERKINGSMECHANISME VAN TNF-A-REMMERS.....	9
2.2. INDICATIES VAN TNF-A-REMMERS.....	9
3. BEWARING EN TOEDIENING VAN TNF-A-REMMERS	13
3.1. BEWARING VAN TNF-A-REMMERS.....	13
3.2. TOEDIENING VAN TNF-A-REMMERS.....	13
4. OMGAAN MET BIJWERKINGEN & INFECTIES BIJ GEBRUIK VAN TNF-A-REMMERS	15
4.1. MEEST VOORKOMENDE EN BELANGRIJKE BIJWERKINGEN	16
4.2. OMGAAN MET INFECTIES	17
4.3. BOODSCHAP VOOR PATIËNT.....	17
4.4. CASUÏSTIEK.....	18
4.4.1. CASUS 1.....	18
4.4.2. CASUS 2.....	19
4.4.3. CASUS 3.....	19
4.4.4. CASUS 4.....	20
4.4.5. CASUS 5.....	20
5. VACCINATIES TIJDENS GEBRUIK VAN TNF-A-REMMERS	21
5.1. ALGEMENE PRINCIPES.....	21
5.2. GEÏNACTIVEERDE VACCINS	22
5.3. LEVENDE VERZWAKTE VACCINS.....	22
5.4. CASUÏSTIEK.....	23
5.4.1. GRIEPPVACCINATIE	23
5.4.2. GELE KOORTS.....	24
5.5. KERNBODSCHAPPEN BIJ VACCINATIE (15)	26
6. BEGELEIDING IN DE EERSTE LIJN	27
6.1. RISK MINIMIZATION ACTIVITIES (RMA)	27
6.2. PATIËNTEN ORGANISATIES	28
6.3. MEDICATIESHEMA	28
6.4. GLOBAAL MEDISCH DOSSIER (GMD)	28
7. E-LEARNING.....	29
8. HOE DIT MFO PROGRAMMA TOT EEN GOED EINDE BRENGEN?.....	30
8.1. VOORBEREIDING	30
8.2. MODERATOR	30
8.3. OVERLEG ZELF.....	31
8.3.1. ONTVANGST EN TOELICHTING	31
8.3.2. ACHTERGROND TNF	31
8.3.3. CASUÏSTIEK EN VERDERE TOELICHTING	32
8.3.4. AFSPRAKEN	32

8.4.	NA HET OVERLEG	33
8.5.	KWALITEITSINDICATOREN	33
8.5.1.	AANTAL PATIËNTEN OP TNF-REMMERS MET EEN GMD	33
8.5.2.	AANTAL PATIËNTEN OP TNF-REMMERS MET EEN MEDICATIESHEMA	34
8.5.3.	AANTAL PATIËNTEN OP TNF-REMMERS GEVACCINEERD TEGEN GRIEP	34
9.	BRONNEN EN REFERENTIES	36
9.1.	GEBRUIKTE BRONNEN & REFERENTIES	36

1. INLEIDING

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

Schatting aantal patiënten in België

Ziekte van Crohn 15.000 ; Colitis ulcerosa 10.000 ; Psoriasis 300.000

Reumatoïde artritis (RA) 69.000 ; Psoriatische artritis (PsA) 21.000

Spondylitis ankylosans (SA) 25.000

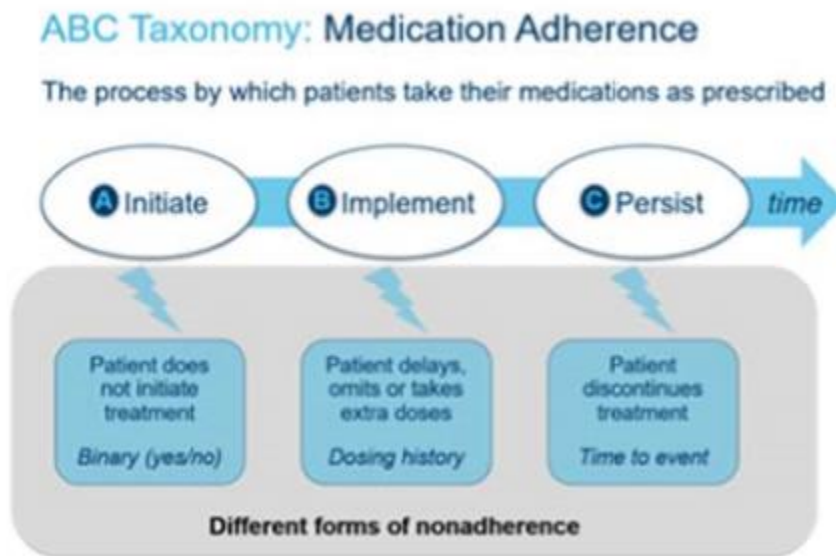
Tumor necrose factor alfa inhibitoren (TNF- α -remmers) zijn biologische geneesmiddelen of *biologicals* die immuno-modulerend werken en gebruikt kunnen worden in de behandeling van deze diverse auto-immuun aandoeningen (IMID). In België worden momenteel zo'n 23.000 patiënten behandeld met deze TNF-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

TNF- α -remmers worden enkel door bepaalde erkende specialisten (dermatologen, gastro-enterologen, reumatologen en sinds kort ook oftalmologen) voorgeschreven, maar deze geneesmiddelen worden wel exclusief afgeleverd via de openbare apotheek en gebruikt door ambulante patiënten. Deze geneesmiddelen hebben een zeer goede effectiviteit,

maar vertegenwoordigen een zware kost voor de maatschappij en de therapietrouw is essentieel om het effect, vastgesteld in klinische studies, ook in de dagelijkse praktijk waar te nemen.

1.1. Therapietrouw

De therapietrouw van patiënten behandeld met TNF- α -remmers varieert tussen 17% en 70%, afhankelijk van de ziekte, het geneesmiddel en de definitie van therapietrouw (3) (4) (5). Patiënten die 'niet therapietrouw' zijn (het geneesmiddel niet injecteerden volgens het afgesproken schema), vertoonden minder goede klinische *outcomes* (4). Daarnaast heeft therapieontrouw ook een impact op de kans op therapeutisch succes, vertraagt het de therapeutische remissie en verergert de ernst van de ziekte (6).



Figuur 1. ABC Taxonomy: Medication Adherence (7)

De risicofactoren waardoor patiënten meer risico lopen op therapieontrouw kunnen we onderverdelen in demografische risicofactoren (geslacht, leeftijd, roker en opleidingsniveau), klinische risicofactoren (leeftijd bij diagnose, duurtijd van de ziekte, comedicaatie, optreden van geneesmiddel gerelateerde problemen en hoelang de TNF- α -remmer therapie nodig is bij opstart) en psychosociale factoren (perceptie over de ziekte,

het geloof in de behandeling, relatie tussen patiënt en gezondheidsprofessional, praktische barrières en depressie) (3) (8).

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

1.2. Doel

Patiënten met een behandeling op TNF- α -remmer hebben nood aan extra zorg en omkadering om de therapietrouw te verbeteren en zo de *outcomes* te verbeteren. Eénduidige communicatie, informatieverstrekking en concrete aandachtspunten is de eerste stap. De apotheker en huisarts bevinden zich in een unieke vertrouwenspositie met de patiënt op een TNF-behandeling en zijn in staat om de patiënt correct te informeren over hun geneesmiddelengebruik, maar ook om gepast op te treden bij alarmsignalen en mogelijke therapieontrouw.

Dit MFO is een forum waarop er lokaal afspraken gemaakt kunnen worden om een veilig geneesmiddelengebruik te bekomen. Het doel van dit MFO is om te focussen op het goed en veilig gebruik van TNF- α -remmers, met als concrete aandachtspunten:

- Bewaring en toediening van TNF- α -remmers
- Omgaan met bijwerkingen en infecties bij gebruik van TNF- α -remmers
- Vaccinaties tijdens het gebruik van TNF- α -remmers: *do's and don'ts*
- Betere begeleiding in de eerste lijn

! Dit MFO heeft dus niet tot doel om een pleidooi te houden voor de TNF- α -remmers of de behandeling onder TNF- α -remmers te evalueren, noch aan te passen., maar wel als de specialist een TNF- α -remmer opstart, de patiënt de juiste informatie krijgt van alle gezondheidsprofessionals om zo een veilig geneesmiddelengebruik te bekomen.

! Het medisch-farmaceutisch overleg wordt zo georganiseerd worden dat het zowel op het lokale als op het nationale niveau een maximale dekkinggraad haalt en dit zowel naar geografische spreiding als naar het aantal betrokken zorgverleners.

2. ACHTERGROND TNF- α -REMMERS

Tumor necrose factor alfa (TNF- α) is een boodschapper eiwit (proteïne) dat een belangrijke rol speelt bij een aantal immunologische processen, waaronder de afweer tegen infecties. Tijdens een infectie verschijnt er meer TNF- α in het bloed waardoor de activiteit van het afweersysteem toeneemt. Om onduidelijke redenen kunnen sommige mensen in verschillende delen van hun lichaam voortdurend te veel TNF- α aanmaken. Dit kan leiden tot verschillende immuun-gemedieerde inflammatoire ziekten (IMID) met chronische ontsteking, pijn en weefselbeschadiging tot gevolg.

2.1. Werkingsmechanisme van TNF- α -remmers

De TNF- α -remmers (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab en infliximab) zijn biologische, immunomodulerende geneesmiddelen of *biologicals* die de effecten van TNF- α blokkeren, en hierdoor ontstekingen verminderen. Ze behoren tot de groep van de *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs), geneesmiddelen zijn in staat om te interfereren met het volledige ziekteproces van immuun gemedieerde inflammatoire ziekten (IMID) en kunnen een positief effect hebben op de symptomen en de progressie van gewrichtsschade, maar ook op de levenskwaliteit (o.a. vermogen om te werken en invaliditeit).

2.2. Indicaties van TNF- α -remmers

De TNF- α -remmers zijn geïndiceerd voor verschillende indicaties en niet elke TNF- α -remmer heeft immers dezelfde posologie, dosering en toedieningsschema (9) (10) (11) (12). Voor de exacte details rond terugbetalingsvoorwaarden verwijzen we u door naar de bevoegde instanties. In dit MFO focussen we ons op het gebruik van TNF- α -remmers die beschikbaar zijn via de openbare apotheek.

<u>Certolizumab</u>
<u>Reumatologie</u> - <i>Spondylitis ankylosans (SA)</i> - <i>Reumatoïde artritis (RA)</i> - <i>Niet radiografische axiale spondyloartritis (nr-axSpA)</i> - <i>Psoriatische artritis (PsA)</i>
<u>Gastro-enterologie</u> - <i>Geen indicatie</i>
<u>Dermatologie</u> - <i>Geen indicatie</i>
<u>Oftalmologie</u> - <i>Geen indicatie</i>

<u>Golimumab</u>
<u>Reumatologie</u> - <i>Spondylitis ankylosans (SA)</i> - <i>Reumatoïde artritis (RA)</i> - <i>Psoriatische artritis (PsA)</i> - <i>Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (jeugdreuma – pJIA)</i>
<u>Gastro-enterologie</u> - <i>Colitis ulcerosa (CU)</i>
<u>Dermatologie</u> - <i>Geen indicatie</i>
<u>Oftalmologie</u> - <i>Geen indicatie</i>

<u>Etanercept</u>
<u>Reumatologie</u> - <i>Spondylitis ankylosans (SA)</i> - <i>Reumatoïde artritis (RA)</i> - <i>Niet radiografische axiale spondyloartritis (nr-axSpA)</i> - <i>Psoriatische artritis (PsA)</i> - <i>Juveniele psoriatische artritis (jPsA)</i> - <i>Polyarticulaire juveniele idiopatische artritis (jeugdreuma – pJIA)</i> - <i>Enthesitis gerelateerde juveniele artritis (ERA)</i>
<u>Gastro-enterologie</u> - <i>Geen indicatie</i>
<u>Dermatologie</u> - <i>Psoriasis (Pso)</i> - <i>Pediatrische psoriasis (PPso)</i>
<u>Oftalmologie</u> - <i>Geen indicatie</i>

<u>Adalimumab</u>
<u>Reumatologie</u> - <i>Spondylitis ankylosans (SA)</i> - <i>Reumatoïde artritis (RA)</i> - <i>Niet radiografische axiale spondyloartritis (nr-axSpA)</i> - <i>Psoriatische artritis (PsA)</i> - <i>Polyarticulaire juveniele idiopatische artritis (jeugdreuma – pJIA)</i> - <i>Enthesitis gerelateerde juveniele artritis (ERA)</i>
<u>Gastro-enterologie</u> - <i>Ziekte van Crohn (CD)</i> - <i>Juveniele ziekte van Crohn (JCr)</i> - <i>Colitis ulcerosa (CU)</i>
<u>Dermatologie</u> - <i>Psoriasis (Pso)</i> - <i>Pediatrische psoriasis (PPso)</i> - <i>Hidratenitis suppurativa (HS)</i>
<u>Oftalmologie</u> - <i>Uveïtis</i>

3. BEWARING EN TOEDIENING VAN TNF- α -REMMERS

Doel: in deze paragraaf gaan we de nadruk leggen op de bewaring en toediening van TNF-remmers. De deelnemers zijn op het einde vertrouwd met:

- De bewaaromstandigheden van TNF- α -remmers
- Hoe de toediening van TNF- α -remmers dient te gebeuren (voorbereiding, injectie, verwijdering materiaal)

3.1. Bewaring van TNF- α -remmers

Alle TNF- α -remmers dienen bewaard te worden in de koelkast (2 – 8 °C)¹, maar slechts 6,7% van alle patiënten bewaart zijn medicatie volgens de richtlijnen aangegeven in de bijsluiter (13). Ook bij het reizen dient de medicatie steeds bewaard te worden volgens de richtlijnen van de SmPC (2-8 °C) (9) (10) (11) (12). De medicatie mag dus niet bewaard worden in de bagageruimte van het vliegtuig. Hiervoor kan de patiënt een speciaal formulier bekomen.

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

Tip: bewaar niet aan de achterkant van de koelkast => kans op vriezen

3.2. Toediening van TNF- α -remmers

Na de injectietechniek goed te hebben geoefend kunnen patiënten zelf injecteren met de voorgevulde spuit als hun arts beslist dat hiertegen geen bezwaar is, eventueel gevolgd door een medische nacontrole. De voorgevulde spuit met naaldbeschermer mag enkel door beroepsbeoefenaren uit de gezondheidszorg worden gebruikt. Hieronder bespreken

¹ Enbrel® kan opgeslagen worden bij temperaturen tot maximaal 25 °C gedurende één periode van maximaal vier weken; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Enbrel® dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt. Humira® kan opgeslagen worden bij temperaturen tot maximaal 25 °C gedurende één periode van maximaal 14 dagen; daarna dient het niet meer gekoeld te worden. Humira® dient afgevoerd te worden indien het niet binnen vier weken na verwijdering uit de koelkast gebruikt wordt

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

4. OMGAAN MET BIJWERKINGEN & INFECTIES BIJ GEBRUIK VAN TNF- α -REMMERS

Doel: in deze paragraaf gaan we de nadruk leggen op het omgaan met bijwerkingen en infecties tijdens het gebruik van TNF- α -remmers. De deelnemers zijn op het einde vertrouwd met:

- De belangrijkste en meest voorkomende bijwerkingen
- Het belang van infecties
- Hoe met deze bijwerkingen en infecties om te gaan
- Welke alarmsignalen er zijn

Er worden vijf casussen ter beschikking gesteld van de moderatoren, die ze vrij kunnen gebruiken (cf. Casuïstiek). De deelnemers zijn in staat om dezelfde informatie te verstrekken naar de patiënt mbt omgaan met bijwerkingen

Aangezien TNF- α -remmers inwerken op het immuunsysteem zijn opportunistische infecties één van de grootste risico's. Een opportunistische infectie wordt gedefinieerd als een serieuze en progressieve infectie door een organisme dat normaal geen infecties veroorzaakt. Indien gecombineerd met andere immunomodulaire therapie (corticosteroïden, methotrexaat, azathioprine of andere monoklonale antilichamen) kan dit het risico verhogen (14). Daarnaast zijn er ook steeds bijwerkingen mogelijk, die een impact kunnen hebben op de therapietrouw en de therapie zelf. De patiënt dient dus op de hoogte te zijn van de werking van het geneesmiddel, de risico's die de therapie met zich meebrengt, hoe signalen op te vangen van mogelijke infecties/bijwerkingen en hoe ermee om te gaan.

4.1. Meest voorkomende en belangrijke bijwerkingen

Bijwerkingen zijn een belangrijke reden van therapieontrouw. Daarom is het belangrijk om de patiënt te wijzen op de belangrijkste en meest voorkomende bijwerkingen die kunnen optreden. Lokaal dienen er eveneens afspraken gemaakt te worden hoe je omgaat indien de arts of apotheker een mogelijke bijwerking vaststelt. In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste bijwerkingen (> 1/10 of > 1/100 gebruikers) die zijn gemeld bij tenminste één TNF- α -remmers (9) (10) (11) (12).

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

TABEL 1 MEEST VOORKOMENDE BIJWERKINGEN TNF-REMMERS

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

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

4.2. Omgaan met infecties

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

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

<u>Doorbehandelen bij</u>	<u>Doorverwijzen naar huisarts</u>
- Verkoudheid en andere bovenste luchtweginfecties zonder koorts - Urineweginfectie zonder koorts - Antibioticagebruik zonder koorts of ernstige infectie	- Koorts of veel (nieuw) nachtzweeten - Hoesten > 2 weken en/of kortademigheid - Ongewenst afvallen > 2 kg - <i>Gordelroos (herpes varicella zoster) of ernstige koortslip (herpes simplex), Ziekte van Pfeiffer (EBV), Cytomegalie virus (CMV), hepatitis (A,B,C)</i>

TABEL 2 TE ONDERNEMEN ACTIE IGV INFECTIES BIJ HET GEBRUIK VAN TNF-REMMERS

4.3. Boodschap voor patiënt

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

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

4.4. Casuïstiek

Er worden verschillende casussen ter beschikking gesteld, waaruit de lokale kring zelf kan kiezen. Deze zijn met andere woorden vrij te gebruiken om bepaalde thema's aan te kaarten.

4.4.1. Casus 1

Patiënt komt in de apotheek en heeft last van verkoudheid en keelpijn. Je levert paracetamol af en een neusspray. Tevens komt hij ook zijn TNF-remmer ophalen, die hij vandaag moet injecteren.

Hoe ga je hiermee om?

Open discussie
Oplossing: Je dient eerst na te vragen of de patiënt ook koorts heeft (gehad). Indien de patiënt geen koorts heeft mag de volgende injectie gewoon plaatsvinden op het geplande moment. Indien er koorts is, dien je contact op te nemen met de behandelende specialist. Deze patiënt heeft geen last van koorts. ⇒ <i>Doorbehandelen mag</i> Indien de patiënt frequent verkoudheden heeft kan u best ook aanraden om de specialist te raadplegen.
Welke afspraken maakt u lokaal?

4.4.2. Casus 2

Patiënt wordt behandeld met TNF-remmer en de patiënt komt om een voorschriftje Monuril, dat ze altijd gebruikt bij een blaasinfectie. Je vraagt ondertussen hoe het gaat met haar reuma en ze meldt dat ze morgen haar injectie moet zetten.

Hoe ga je hiermee om?

Open discussie
Oplossing: Je dient eerst na te vragen of de patiënt ook koorts heeft (gehad). Indien de patiënt geen koorts heeft mag de volgende injectie gewoon plaatsvinden op het geplande moment. Indien er koorts is, dien je contact op te nemen met de behandelende specialist. De patiënt heeft wel koorts gehad, 39,2 °C, wel twee dagen geleden. ⇒ Contact met specialist, vermoedelijk uitstellen van de injectie tot wanneer beter
Welke afspraken maakt u lokaal?

4.4.3. Casus 3

Patiënt wordt behandeld met TNF-remmer en dient een antibioticakuur op te starten (amoxicilline 500mg, drie maal daags) vast. Mag de patiënt zijn geplande injectie overmorgen gewoon toedienen?

Open discussie
Oplossing: Je dient eerst na te vragen of de patiënt ook koorts heeft (gehad). Indien de patiënt geen koorts heeft mag de volgende injectie gewoon plaatsvinden op het geplande moment. Indien er koorts is, dien je contact op te nemen met de behandelende specialist. Daarnaast moet je ook even nagaan waarom de AB wordt opgestart. Igv een ernstige infectie, contact opnemen met specialist. De patiënt heeft geen koorts gehad Geen ernstige infectie ⇒ Doorbehandelen
Welke afspraken maakt u lokaal?

4.4.4. Casus 4

Een patiënt komt bij jou in de apotheek met volgende klachten: hoesten (>2 weken) en kortademigheid. De patiënt gebruikt een TNF-remmer. Hoe ga je hiermee om?

Open discussie
Oplossing: Elke infectie dient steeds snel en adequaat gediagnosticeerd en behandeld te worden met gepaste medicatie. De patiënt, maar ook de apotheker en huisarts dient dus alert te zijn op een aantal alarmsignalen waaronder hoest, koorts en niet-genezende wonden, aangezien deze kunnen wijzen op infectie. In dit geval wordt er best doorverwezen naar de huisarts. In dit specifieke geval heeft de patiënt een beginnende pneumonie en dient hij snel behandeld te worden.
Welke afspraken maakt u lokaal? Kan vaccinatie besproken worden?

4.4.5. Casus 5

De patiënt komt in je praktijk apotheek met een schaafwonde, die maar niet geneest, sinds een week. Je merkt dat de wonde niet mooi is gereinigd en dat ze begint te etteren. Je weet ook dat ze een TNF-remmer gebruikt. Hoe ga je hiermee om?

Open discussie
Oplossing: Een etterende wonde wijst op een infectie. Plus het feit dat de wonde niet geneest, dien je toch aandacht te besteden. De volgende geplande injectie is pas binnen twee weken, dus er is nog tijd dat de wonde kan genezen. Indien de wonde niet genezen is, contact opnemen met specialist. Algemene boodschap: wees steeds alert op wondjes, omdat ze een bron van infectie kunnen vormen. Steeds goed ontsmetten en in de gaten houden!
Welke afspraken maakt u lokaal?

5. VACCINATIES TIJDENS GEBRUIK VAN TNF- α -REMMERS

Doel: in deze paragraaf gaan we de nadruk leggen op vaccinaties tijdens het gebruik van TNF- α -remmers. De deelnemers zijn op het einde vertrouwd met:

- De algemene principes van vaccinatie tijdens therapie met TNF- α -remmers
- Correct advies te formuleren naar de patiënt of vaccinator met betrekking tot het gewenste vaccin

Aan de hand van casussen wordt er in detail besproken welke vaccins probleemloos mogen worden toegediend tijdens de behandeling. Een praktijkgericht schema wordt voorzien.

5.1. Algemene principes

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

5.2. Geïnactiveerde vaccins

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

5.3. Levende verzwakte vaccins

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

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

5.4. Casuïstiek

5.4.1. Griepvaccinatie

Het is weer het jaarlijkse griepseizoen. Vallen deze patiënten binnen een specifieke doelgroep? Raad je hen aan om zich te laten vaccineren?

Open discussie

Oplossing:

De Hoge Gezondheidsraad beveelt hierbij aan dat de volgende groepen van personen voorrang moeten krijgen voor de vaccinatie tegen seizoensgebonden griep tijdens het winterseizoen 2017- 2018 (16):

Groep 1: personen met een risico op complicaties, d.w.z.:

- zwangere vrouwen in het tweede of derde trimester van hun zwangerschap op het ogenblik van het griepseizoen. Zij worden gevaccineerd vanaf het tweede trimester van de zwangerschap;
- alle patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening, ook indien gestabiliseerd, van de longen (inclusief ernstige astma 3), het hart (uitgezonderd hypertensie), de lever, de nieren, aan metabole aandoeningen (inclusief diabetes), BMI > 35, aan neuromusculaire aandoeningen **of aan immuniteitsstoornissen**

Deze patiënten dienen dus best gevaccineerd te worden

Achtergrond:

De griepvaccins die in 2017 beschikbaar zijn via injectie, zijn geïnactiveerde subunit vaccins. Dit wil zeggen dat er geen levende vorm van influenza wordt geïnjecteerd, maar wel de specifieke virale oppervlakte proteïnen hemagglutinin (HA) en neuraminidase (NA), waardoor er antilichamen worden aangemaakt tegen deze proteïnen die noodzakelijk in de opbouw van het membraan van het influenzavirus.

Bij een influenza infectie reageert het afweersysteem van het lichaam dan sneller op deze proteïnen met een snellere afweerrespons tot gevolg.

Voordelen van dit geïnactiveerde vaccinatie type is de veiligheid, juist omdat het geen levende pathogenen betreft en de kans op bijwerkingen minimaal is. Helaas zijn subunit vaccins minder succesvol in het induceren van een lange bescherming tegen ziekte. Ook bevatten deze vaccins vaak maar één of enkele proteïnen.

Welke afspraken maakt u lokaal?

Zal u specifieke maatregelen nemen om deze doelgroep te vaccineren?

5.4.2. Gele koorts

Julie (29j) gebruikt sinds twee jaar een TNF-remmer voor de ziekte van Crohn te behandelen. Nu wil zij graag naar Mali reizen, waar het verplicht is om gevaccineerd te zijn tegen gele koorts.

Wat raad je haar aan?

Open discussie

Oplossing:

Indien je naar bepaalde gebieden wenst te reizen waar gele koorts heerst, is het verplicht om gevaccineerd te zijn tegen gele koorts. Deze vaccinatie kan enkel in erkende referentiecentra gezet worden (vb. Instituut Tropische Geneeskunde (ITG) (17). Je informeert de patiënt hier best over, voor de start van een TNF- α -remmer. Patiënten die niet gevaccineerd zijn voor gele koorts kunnen dus niet daar die gebieden reizen waar gele koorts endemisch is, tenzij door een onderbreking van de therapie (cf. supra).

Wat zijn de opties?

1. Niet op reis gaan
2. Tijdelijke stop TNF-remmer overwegen, steeds in overleg met specialist en hangt af van (ernst van) de aandoening

Tijdelijke onderbreking:

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

Steeds in overleg met de specialist

Achtergrond (17)

Vaccinatie tegen gele koorts beschermt in principe levenslang, maar in sommige specifieke gevallen is het echter niet zeker of de bescherming door het vaccin levenslang aanhoudt en kan een booster nodig zijn. Het vaccinatiecertificaat is 1 jaar geldig en een eenmalige herhaling vóór de volgende reis is noodzakelijk (wanneer onderstaande situatie voorbij is) voor:

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

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

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

Mensen met sterk verhoogd risico (laboratoriumwerkers die met wild gele koortsvirus werken, mensen die gaan werken in een gele koortsuitbraak)

Welke afspraken maakt u lokaal?

Zal u specifieke maatregelen nemen om deze doelgroep te vaccineren?

5.5. Kernboodschappen bij vaccinatie (15)

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

6. BEGELEIDING IN DE EERSTE LIJN

Doel: in deze paragraaf gaan we de nadruk leggen op welke mogelijkheden er zijn in de eerste lijn om patiënten te ondersteunen tijdens het gebruik van TNF- α -remmers.

De deelnemers zijn op het einde vertrouwd met:

- Welke Risk minimization activities (aRMA) er bestaan
- Welke patiëntenorganisaties er bestaan
- Waarom deze doelgroep in aanmerking komt voor een medicatieschema

Er bestaan verschillende initiatieven en tools die de patiënt beter kunnen informeren en ondersteunen om de therapeutische intentie beter te bekomen. Het is aan de huisarts en de huisapotheker om de patiënt hier van op de hoogte te brengen en dezelfde boodschap te bezorgen. De apotheker en huisarts bevinden zich in een unieke vertrouwenspositie met de patiënt op een TNF-behandeling. Maar liefst 96% van de patiënten met een IMID heeft een vaste huisapotheker en ze geven de apotheker een 8,1/10 op de tevredenheid over de dienstverlening (18).

6.1. Risk Minimization Activities (RMA)

Er zijn verschillende educatieve materialen beschikbaar die zijn goedgekeurd in het kader van de uitvoering van de bijkomende risico beperkende activiteiten (RMA). Deze zijn allemaal terug te vinden op de website van het FAGG. https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/goed_gebruik_geneesmiddel/risicobeheerprogramma/rma

6.2. Patiënten organisaties

Er zijn verschillende patiënten organisaties die zich hebben verenigd onder één koepel, ReumaNet vzw. U kan meer informatie aanvragen via hun website om uw patiënten te informeren.

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

6.3. Medicatieschema

Een medicatieschema stelt de patiënt en zorgverlener in staat om geneesmiddel gerelateerde problemen en therapieontrouw op te sporen. Dit MFO is een ideaal forum om lokaal afspraken te maken en patiënten te stimuleren om een vaste huisapotheker te kiezen en een medicatieschema te vragen.

6.4. Globaal Medisch Dossier (GMD)

Het Globaal Medisch Dossier stelt de huisarts in staat om bepaalde gegevens van de patiënt bij te houden, maar nog niet elke patiënt op TNF-remmer heeft een medisch dossier. Dit MFO is een ideaal forum om lokaal afspraken te maken en patiënten te stimuleren om een Globaal Medisch Dossier aan te maken.

7. E-LEARNING

Na het MFO zal er een e-learning (accreditatie zal worden aangevraagd) beschikbaar zijn met drie modules, die aansluiten op de thema's die behandeld worden in dit MFO. Hierbij zal nog dieper worden ingegaan op de problematiek, waarbij de deelnemers ook verschillende casussen kunnen uitwerken. Deelnemers aan het MFO kunnen hiervoor een login aanvragen via het kwaliteit bevorderend programma.

Indien de accreditatie wordt goedgekeurd, zal elke deelnemer die de cursus succesvol afrondt, hiervoor een certificaat ontvangen.

8. HOE DIT MFO PROGRAMMA TOT EEN GOED EINDE BRENGEN?

Om een kwaliteitsvol MFO te organiseren, dienen de kringen zich zo optimaal mogelijk voor te bereiden. Wat kan je als lokale kring verwachten van ondersteuning? Welke stappen onderneem je best, hoe kan je dit best doen en welke zaken moeten zeker in acht genomen worden?

8.1. Voorbereiding

1. Neem ten minste drie maand voor het geplande MFO contact op met de verantwoordelijke van dit MFO-programma (silas.rydant@kava.be)
2. De lokale verantwoordelijken (huisarts/apotheker) dienen best een voorbereidende Train-the-Trainer te volgen om een zo hoog mogelijke kwaliteit te garanderen van het MFO. Hierbij wordt:
 - De bedoeling van het MFO-pakket uitgelegd
 - Verwachtingen en noodzaak van de lokale kring op elkaar afgestemd
 - Alle materialen en presentaties overlopen (kleine aanpassingen zijn mogelijk in overleg)
3. De deelnemers kunnen op voorhand toegang krijgen tot de e-learning. Hiervoor dienen wel de deelnemers worden doorgegeven.

8.2. Moderator

Het overleg wordt geleid door een moderator (of combinatie). Dit is bij voorkeur de lokale verantwoordelijke arts en/of apotheker. De moderator ontvangt geen vergoeding vanuit het kwaliteit bevorderend programma. Van de moderator wordt verwacht dat hij/zij:

- Een degelijke basiskennis heeft over het gebruik van de TNF-remmers. Hij kan deze kennis verwerven via de e-learning (inbegrepen in dit pakket) en de praktische materialen.

- Het MFO in goede banen leidt. Hij/zij kan hiervoor een train-the-trainer sessie volgen.

8.3. Overlegmoment

De duur van het overleg zelf is ongeveer 01u30 en bestaat uit verschillende onderdelen (achtergrond TNF, bewaring, omgaan met bijwerkingen en infecties, vaccinatie en ondersteuning vanuit eerste lijn), om vervolgens lokale afspraken te maken met betrekking tot de voorgestelde kwaliteitsindicatoren.

8.3.1. Ontvangst en toelichting

Ontvangst van de deelnemers met het invullen van de aanwezigheidslijst + opdeling van de deelnemers in gelijke en gemengde groepjes (artsen/apothekers). Er wordt verwacht van de moderator of verantwoordelijken om kort het MFO toe te lichten. Waarom hebben ze hiervoor gekozen, wat komt aan bod vandaag en welke afspraken willen ze lokaal maken.

Duur: 5 min

8.3.2. Achtergrond TNF

Er wordt door de moderator een korte inleiding gegeven over de TNF-remmers, zodat de deelnemers een idee krijgen over:

- wat de TNF-remmers zijn
- mogelijke indicaties en doseringen
- problemen bij therapietrouw

Duur: 10 min

8.3.3. Casuïstiek en verdere toelichting

Na de achtergrond worden er nog een aantal thema's besproken, zoals bewaring van TNF-remmers, vaccinatie, omgaan met bijwerkingen en infecties en ondersteuning in de eerstelijns, al dan niet aan de hand van casussen.

Duur: 45 min (10-15 min/onderwerp)

8.3.4. Afspraken

Na de casuïstiek moeten de deelnemers zelf lokale afspraken maken hoe zij in de toekomst zullen omgaan met deze problemen bij TNF-remmers. Ze zullen een antwoord moeten bieden op volgende vragen:

1. Welke raak- en werkpunten zijn er tussen huisarts & apotheker m.b.t. TNF-remmers?
2. Welke afspraken kunnen er gemaakt worden tussen huisarts & apotheker m.b.t. TNF-remmers?
3. Hoe kan de communicatie naar de patiënt m.b.t. TNF-remmers éénduidig gemaakt worden?
4. Hoe zal de opvolging en evaluatie verlopen?

8.4. Na het overleg

Na het overleg neemt de verantwoordelijke terug contact op met de lokale kring om het MFO te evalueren en eventueel onbeantwoorde vragen te formuleren. Er dient ook een lijst doorgegeven te worden van de deelnemers (naam, contactgegevens). Deze data worden uitsluitend gebruikt in het kader van interne evaluatie, accreditatie en de toegang tot de e-learning. Deze gegevens worden dus niet gebruikt voor commerciële doeleinden.

8.5. Kwaliteitsindicatoren

Binnen dit programma wordt er ook sterk aangeraden om de impact van dit programma te meten na een bepaalde periode (vb zes of twaalf maanden). Deze evaluatie zal gebeuren aan de hand van voorgestelde kwaliteitsindicatoren.

8.5.1. Aantal patiënten op TNF-remmers met een GMD

Indicator: percentage van de patiënten met een TNF-remmer die een GMD hebben (per rapportageperiode).

Berekening: %

- Teller: # patiënten met een TNF-remmer (ATC L04AB01, L04AB04, L04AB05, L04AB06) die een GMD hebben.
- Noemer: alle patiënten met een TNF-remmer (ATC L04AB01, L04AB04, L04AB05, L04AB06)

8.5.2. Aantal patiënten op TNF-remmers met een medicatieschema

Indicator: percentage van de patiënten met een TNF-remmer die een medicatieschema hebben (per rapportageperiode).

Berekening: %

- Teller: # patiënten met een TNF-remmer (ATC L04AB01, L04AB04, L04AB05, L04AB06) die een medicatieschema hebben.
- Noemer: alle patiënten met een TNF-remmer (ATC L04AB01, L04AB04, L04AB05, L04AB06)

8.5.3. Aantal patiënten op TNF-remmers gevaccineerd tegen griep

Indicator: percentage van de patiënten met een TNF-remmer die een griepvaccinatie hebben gekregen (per rapportageperiode).

Berekening: %

- Teller: # patiënten met een TNF-remmer (ATC L04AB01, L04AB04, L04AB05, L04AB06) die ingeënt zijn tegen de griep (ATC J07BB).
- Noemer: alle patiënten met een TNF-remmer (ATC L04AB01, L04AB04, L04AB05, L04AB06)

8.5.4. Therapietrouw bij patiënten op TNF-remmers

Indicator 1: therapietrouw bij de patiënten met een TNF-remmer die zowel een GMD als medicatieschema hebben versus therapietrouw bij patiënten die ofwel enkel GMD ofwel enkel een medicatieschema of geen van beide hebben.

Indicator 2: aantal patiënten die in de periode na het MFO zowel een GMD als medicatieschema hebben ten opzichte van de referentieperiode voor het MFO.

Selectie patiënten:

Groep 1: patiënten met een TNF-remmer die zowel een medicatieschema als GMD hebben

Groep 2: patiënten met een TNF-remmer die ofwel enkel een medicatieschema ofwel enkel een GMD hebben ofwel geen van beiden.

Therapietrouw:

Aantal verpakkingen TNF-remmer (ATC L04AB01, L04AB04, L04AB05, 04AB06) afgeleverd in de periode van twaalf maand

9. BRONNEN EN REFERENTIES

9.1. Gebruikte bronnen & referenties

1. *Dossier biologische medicatie*. **ReumaNet nzw**. 2016, Dossier biologische medicatie.
2. **RIZIV**. *Infospot - De TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven in de ambulante sector van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2015*. sl : RIZIV, 2016.
3. *Non-adherence to Anti-TNF Therapy is Associated with Illness Perceptions and Clinical Outcomes in Outpatients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Prospective Study*. al., **Mike van der Have et.** 2016, *Journal of Crohn's and Colitis*, pp. 549–555.
4. *Impact of inadequate adherence on response to subcutaneously administered anti-tumour necrosis factor drugs: results from the Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate cohort*. al, **James Bluett et.** 2015 , *Rheumatology (Oxford)*. , pp. 54(3): 494–499. .
5. *Low rates of adherence for tumor necrosis factor- α inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: Results of a systematic review*. 2013, *World J Gastroenterol.* ; , pp. 19(27): 4344–4350. .
6. *Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry*. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, et al. 2011, *J Rheumatol*, pp. 38(7):1273–1281.
7. *A new taxonomy for describing and defining adherence to medications*. al, **Vrijens B. et.** 2012, *British Journal of Clinical Pharmacology*, pp. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
8. *A Systematic Review of Factors Associated with Non-Adherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases*. al., **Eleni Vangeli et.** 2015, *Adv Ther.* , pp. 32(11): 983–1028. .

9. Pfizer. Specifieke kenmerken van het Product (SKP) - Summary of the Product Characteristics (SmPC) Enbrel (r). [Online] [Citaat van: 24 april 2017.] <http://www.e-compendium.be/>.
10. AbbVie. Specifieke kenmerken van het Product (SKP) - Summary of the Product Characteristics (SmPC) Humira(r). [Online] [Citaat van: 24 april 2017.] <https://www.e-compendium.be>.
11. Merck Sharp Dome. Specifieke kenmerken van het Product (SKP) - Summary of the Product Characteristics (SmPC) - Simponi (r). [Online] [Citaat van: 24 april 2017.] <https://www.e-compendium.be>.
12. UCB. Specifieke kenmerken van het Product (SKP) - Summary of the Product Characteristics (SmPC) - Cimzia (r). [Online] [Citaat van: 24 april 2017.] <https://www.e-compendium.be>.
13. *The majority of patients do not store their biologic disease-modifying antirheumatic drugs within the recommended temperature range.* Vlieland, Nicolaas D. doi:10.1093/rheumatology/kev394, 2016, Rheumatology.
14. *Clinical use of anti-TNF therapy and increased risk of infections.* al., Tauseef Ali et. 2013, Drug Healthc Patient Saf., pp. 5: 79–99.
15. *EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.* doi:10.1136/ard.2010.137216, 2011, Ann Rheum Dis 2011, pp. 70:414–422.
16. (ITG), Instituut voor Tropische Geneeskunde. Informatie over gele koorts vaccinatie (ITG). [Online] [Citaat van: 22 Augustus 2017.] <http://www.itg.be/N/Artikel/reisgeneeskunde/gele-koorts-vaccinatie>.
17. *Wat jullie altijd al wilden weten over patiënten.* Reumanet.be.
18. *Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases* . Rahier, Jean-François. 2010, Rheumatology (Oxford) , pp. 49 (10): 1815-1827.