

Behandeling

5

De diagnose syndroom van Sjögren houdt niet automatisch in dat er een behandeling moet worden gegeven. Eerst moet een inschatting worden gemaakt van eventuele aanwezige schade en wat voor schade er in de toekomst zou kunnen ontstaan.

De mogelijkheden voor behandeling hangen af van de klachten, afwijkingen en risico's van de ziekte. De mogelijkheden om het syndroom van Sjögren te behandelen zijn in principe niet anders dan bij andere auto-immuunziekten. Door de grote variatie in klachten en afwijkingen kan de behandeling per patiënt erg verschillen. Het effect van bepaalde medicijnen kan bovendien per persoon erg verschillen. Voor eventuele bijwerkingen geldt hetzelfde. Een ander probleem is nog dat Sjögrenpatiënten een verhoogd risico hebben op allergische reacties op geneesmiddelen.^{1,2}

Nadat alle gegevens bekend zijn, zijn er de volgende mogelijkheden wat de behandeling betreft:

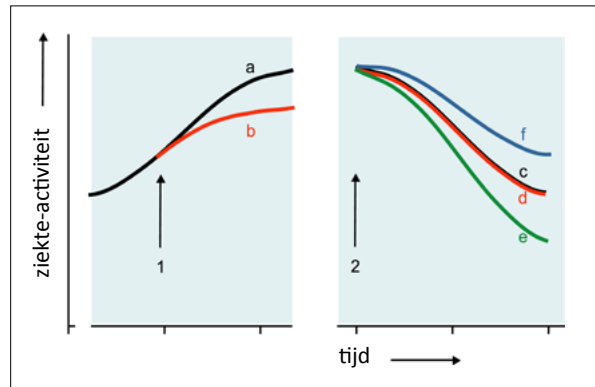
- behandeling is nodig om medische redenen;
- behandeling is nodig voor klachten;
- behandeling is niet nodig om medische redenen of klachten.

Het voordeel van deze benadering is dat het duidelijk is waarom en voor wat de behandeling wordt gegeven., hoe het effect van de behandeling kan worden beoordeeld en of op een bepaald moment de behandeling moet worden voortgezet of gestopt.

De redenen (indicaties) voor behandeling kunnen worden onderverdeeld in behandeling voor ontsteking, droogte en diverse andere redenen.

Is het gewenste effect van een geneesmiddel bereikt?

Als men begint een geneesmiddel te gebruiken, is het belangrijk om na een bepaalde tijd te beoordelen of het gewenste effect is bereikt. Laboratoriumtesten kunnen worden gebruikt om om bv. tekenen van ontsteking objectief te beoordelen. Beoordeling van het effect van een geneesmiddel op klachten kan alleen op basis van de beoordeling van de patiënt zelf. Als na een bepaalde tijd blijkt dat het geneesmiddel geen verbetering heeft gegeven van de ziekteverschijnselen



Figuur 5.1 Het effect van een geneesmiddel na een bepaalde periode van behandeling kan moeilijk in te schatten zijn als de klachten nogal wisselend zijn (zie de tekst).

waarvoor het werd gegeven, heeft het geen zin om er mee door te gaan. Bij de beoordeling van de klachten en afwijkingen moet rekening worden gehouden met het natuurlijk beloop ervan. Dit kan moeilijk of onmogelijk zijn als de klachten of afwijkingen een golvend of onvoorspelbaar beloop hebben. Dit kan worden uitgelegd met figuur 5.1. Laten we aannemen dat een ziekteverschijnsel een natuurlijk beloop heeft zoals weergegeven met lijn a. Als de behandeling wordt begonnen op tijdstip 1 en het ziekteverschijnsel verbetert volgens lijn b, heeft het geneesmiddel ondubbelzinnig een gunstig effect maar het ziekteverschijnsel is toch verergerd. Stel dat het ziekteverschijnsel een natuurlijk beloop heeft zoals weergegeven door lijn c. Een behandeling wordt gestart op tijdstip 2. In dit voorbeeld verbetert het ziekteverschijnsel in alle gevallen maar kan het geneesmiddel geen effect hebben (lijn d), een gunstig effect (lijn e) of zelfs een verergering veroorzaken (lijn f).

De conclusie is daarom dat vaak een langere periode nodig is om te beoordelen of een geneesmiddel een positief effect heeft. Een kritische instelling en gezond verstand helpen om een goede beoordeling te maken.

Dit hoofdstuk over behandeling is onderverdeeld in een deel over de behandeling van klachten en afwijkingen en een deel over afzonderlijke (groepen van) geneesmiddelen.

BEHANDELING PER ZIEKTEVERSCHIJNSEL

Algemene behandeling van droogte

Het syndroom van Sjögren is in de eerste plaats een *exocrinopathie*, een afwijking van de exocriene klieren (klieren die vocht produceren). Deze exocrinopathie kan ernstige gevolgen hebben. Dit zijn, min of meer per definitie, klachten van de ogen en mond, maar ook van andere organen zoals de neus, luchtwegen, huid en darmen. Bij sommige organen kunnen de klachten van droogte plaatselijk worden behandeld, bv. de ogen (kunsttranen), mond (kunstspeeksel), neus (zalf) en huid (crème). Lokale behandeling kan goede resultaten opleveren, zeker als de klachten mild zijn. Nadelen zijn dat deze behandelingen geen echte vervangers zijn van het vocht dat normaal wordt gemaakt.

Systemische behandeling (het gebruik van geneesmiddelen voor een algemeen effect) is belangrijk bij de behandeling van droogte. Voordelen zijn dat de vorming van het natuurlijke vocht wordt gestimuleerd, inclusief de beschermende stoffen die daar inzitten, en dat het effectief kan zijn voor meerdere organen tegelijk. Nadelen zijn dat het geneesmiddelen zijn die bijwerkingen kunnen hebben en dat ze niet bij iedereen werken. Het belangrijkste geneesmiddelen voor systemische behandeling van droogte zijn pilocarpine³⁻⁵ (zie verder) en cevimeline^{6,7} (niet in Europa verkrijgbaar). Redelijke resultaten kunnen ook worden gezien met bromhexine 3x 8-16 mg/dag,⁸⁻¹⁰ N-acetylcysteïne 3x 200 mg/dag¹¹ of nizatidine 300 mg/dag.^{128,129} Desgewenst kan pilocarpine met elk van deze middelen worden gecombineerd. Behandeling met pilocarpine en nizatide wordt verderop besproken.

Omega-3 bleek in een dubbelblinde, gerandomiseerde trial niet beter te werken op de speekselproductie dan tarwekiemolie.¹⁶⁶

Algemene behandeling van ontsteking

Ontstekingen bij het syndroom van Sjögren worden vooral veroorzaakt door infiltratie van organen door vooral CD4⁺ T lymfocyten en in mindere mate B lymfocyten. Deze organen zijn de traanklieren en de speekselklieren (focale lymfocytair sialoadenitis). Vergelijkbare ontstekingen kunnen voorkomen in de bronchieën (*bronchitis sicca*), longen (*lymfocytair interstitiële pneumonie*), nierbuisjes (*interstitiële nefritis*), maag (*auto-immuungastritis*) en lever (*auto-immuunhepatitis* en *primaire biliaire cirrose*). Ontsteking kan ook voorkomen in de wand van,

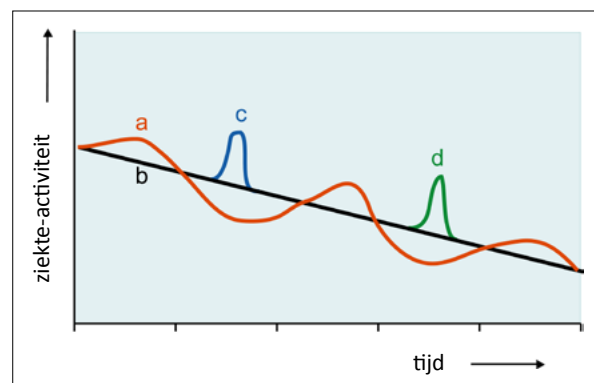
^a met de ogen kan geen droogte worden gevoeld; de klachten door teweinig of afwijkend traanvocht zijn gewoonlijk branderige ogen en een gevoel van zand of vuiltje

Vitamine A

Vitamine A is essentieel voor de gezondheid van epitheelcellen (epitheel is weefsel dat organen bedekt). Vitamine A-tekort beschadigt deze cellen in het ooglid, bindvlies en hoornvlies. Vitamine A komt in 3 vormen voor: retinol, retinal en retinoïnezuur (tretinoïne). Veel weefsel die vitamine A nodig hebben slaan het op als een ester van retinal. Dit retinylpalmitaat wordt gevonden in cellen van de traanklier en retinol in tranen. De aanwezigheid in traanvocht is de achtergrond van de behandeling van droge ogen met vitamine A.¹⁶²

meestal kleine bloedvaten (*hypersensitivity vasculitis* of *leukocytoclastic vasculitis*) en gewrichten (*arthritis*). Vasculitis kan, afhankelijk van o.a. het kaliber en type vat, organen beschadigen door verminderde doorbloeding en/of stuwung en lekken van bloed.

Ontsteking moet worden behandeld als beschadiging kan veroorzaken aan organen. Als dit pas na langere tijd het geval is, kan met hydroxychloroquine (HCQ), gewoonlijk 400 mg/dag gedurende 3 maanden, daarna gemiddeld 200-300 mg/dag (zie ook verder voor meer informatie over HCQ). Bij gevaar voor orgaanschade op korte termijn kan tijdelijke behandeling met corticosteroiden nodig zijn, bij voorkeur in combinatie met HCQ. Na een paar maanden kan dan de behandeling met corticosteroiden weer worden gestopt. Bij



Figuur 5.2 Grafische weergave van het principe van de behandeling van ontstekingen met hydroxychloroquine (HCQ), corticosteroiden en NSAID's. De rode lijn a laat de wisselende ziekte-activiteit zien over een aantal jaren en lijn b de gemiddelde ziekte-activiteit. Het doel van behandeling met HCQ is om de ziekte-activiteit (langzaam) te verminderen zoals weergegeven met de naar beneden lopende lijnen a en b over de jaren. Niet-gevaarlijke opflakking (c) van de ziekte kan kortdurend worden behandeld met NSAID's. Gevaarlijke opflakking (d) kan vaak beter worden behandeld met corticosteroiden.

ontstekingen dit waarschijnlijk niet tot blijvende schade leiden, maar wèl tot hinderlijke klachten leiden, kunnen NSAID's (prostaglandinesynthese-remmers) worden gebruikt. Het principe van de behandeling met HCQ, corticosteroiden en NSAID's wordt uitgelegd in figuur 5.2 en begeleidende tekst.

Ogen

"Droge" ogen

Bij veel patiënten kan de oogirritatie^a worden verbeterd door de ogen in te druppelen met kunsttranen, liefst niet meer dan 4-6x per dag. Als het resultaat onvoldoende is, loont het de moeite een ander merk te proberen (zie ook hoofdstuk 20, vraag 45).

Sommige mensen verdragen de conserveermiddelen niet die in de flesjes met kunsttranen zitten. Soms wordt een merk met een ander conserveermiddel dan wel verdragen, anders zijn er ook nog kunsttranen zonder conserveermiddelen in een soort kleine capsules voor éénmalig gebruik of in speciale flesjes die nadat ze zijn geopend 2 of 3 maanden goed blijven.

Als het oogoppervlak is ontstoken, kan de behandeling met kunsttranen worden aangevuld met oogdruppels die een ontstekingsremmend middel bevatten, bv. ciclosporine A 0.05% (Restasis[®]) 2-4x per dag, corticosteroiden, of met oodruppels gemaakt van iemand's eigen serum.^{161,163} Plaatselijke corticosteroiden kunnen een snelle verbetering geven van acute ontsteking, het effect van ciclosporine A duurt langer maar is veiliger voor de behandeling op lange termijn. Verbetering van de klachten werd gevonden bij 70% van de patiënten.¹⁶¹ Oogdruppels met vitamine A als retinylpalmitaat zijn even effectief gebleken als ciclosporine A bij patiënten met het *droge-ogen-syndroom*.¹⁶² Het droge-ogen-syndroom is een algemene naam voor verschillende aandoeningen door te weinig traanvocht of teveel verdamping.

Blefaritis

Blefaritis betekent ontsteking van de ooglidranden, de plaats dus waar de wimpers zitten. Klachten kunnen bestaan uit vermoeide ogen, irritatie, zandkorrelgevoel, branderigheid, veel knippen, wazig zien (verbetert door knippen) en plakken van de oogleden, m.n. 's nachts en 's morgens. De oogranden zijn vaak wat rood.

Er zijn verschillende oorzaken van blefaritis zoals infectie (vaak *Staphylococcus aureus*), eczeem (seborrhoïsch eczeem) en afwijkingen van de talgklieren (klieren van Meyboom) in de oogleden. Bij het syndroom van Sjögren is de oorzaak vaak afsluiting van de afvoergangen van de klieren van Meyboom waardoor de buitenste traanfilmlaag van lipiden niet goed wordt

Ziekte-activiteit en ziekteschade

Het beloop van veel auto-immuunziekten wordt gekenmerkt door perioden waarin de ziekte rustig is en waarin de ziekte actief (opflakking) is. Opflakkingen kunnen herstellen of leiden tot beschadiging van organen, die soms kan herstellen maar ook onherstelbaar kan zijn (ziekteschade). Het is belangrijk om onherstelbare ziekteschade te onderscheiden van actieve ziekte. Zie verder hoofdstuk 17.

gevormd. Deze lipidenlaag gaat normaal verdamping tegen van de eronderliggende waterlaag van de traanfilm en geeft de voorkant van het oog een glad oppervlak waardoor we scherp kunnen zien.

De behandeling van blefaritis hangt af van de oorzaak. Bij het syndroom van Sjögren bestaat deze meestal uit het reinigen met wattestaafjes van de oogranden met 4x in water verdunde babyshampoo of speciale schoonmaakdoekjes (bv. Blephaclean[®]), gericht op het weer doorgankelijk maken van de afvoergangen van de klieren van Meyboom. Ook als infectie niet de oorzaak is van de blefaritis, kunnen tetracyclines (waaronder doxycycline) nuttig zijn omdat deze de samenstelling van de vetzuren in de klieren van Meyboom veranderen en de traanfilm stabiel wordt en minder verdampst.¹⁷⁸ Verdere nuttige informatie is beschikbaar op een website van een groep Nederlandse oogartsen:

http://www.oogartsen.nl/oogartsen/oogleden/ooglid_ontsteking_blefaritis_infectie/

Ontsteking van de traanklieren

Klachten door ontsteking van de traanklieren zijn relatief zeldzaam. HCQ kan hiertegen helpen.

Mond

Droge mond

Kunstspeekselproducten (bv. Xialine[®] en Saliva orthana[®]) zijn beschikbaar voor lokale behandeling van een droge mond. Glandosane[®] is een waterig kunstspeeksel dat kort werkt. Oral Balance[®] is een gel die vooral voor 's nachts geschikt is. Het effect van deze behandelingen hangt af van een juist gebruik, dus het is belangrijk om de gebruiksaanwijzing goed te lezen. Een nadeel van kunstspeeksel is dat het niet kan worden gebruikt tijdens het eten.

Droogte van de mond kan tandhals cariës veroorzaken. Het is belangrijk om met de tandarts te overleggen over één of andere manier van fluorapplicatie en vaker dan normaal het gebit te laten controleren.

Schimmelinfectie

De ééncellige schimmel (gist) *Candida albicans* komt

Acute zwelling van de parotis

Acute zwelling van de parotis (oorspeekselklier) is meestal het gevolg van een bacteriële infectie, een vaak voorkomende complicatie bij het syndroom van Sjögren. Zie verder de tekst.

bij de meeste mensen voor in de mond. Dit is geheel normaal. Maar als het aantal ervan te groot wordt, kan hij mondklachten veroorzaken zoals branderigheid, een rode tong met spleten en kapotte mondhoeken.¹²⁻¹⁴ Plaatselijke behandeling is mogelijk met amfotericine B (Fungizone®) suspensie (4 x per dag 1 ml à 100 mg). Systemische behandeling werkt vaak beter dan plaatselijke behandeling, maar het nadeel is een grotere kans op bijwerkingen. Voorbeelden van systemische behandelingen, meestal 2-4 weken:

- fluconazol (Diflucan®) 150 of 200 mg 1x per dag
- itraconazol (Trisporal®) 100 mg 2-4x per dag

Als bovenstaande behandelingen geen verbetering geven kan een combinatie worden geprobeerd:

- fluconazol 200 mg en terbinafine 250 mg, beide 1x per dag gedurende 2 weken¹⁵

Als de klachten na een kuur weer snel terugkomen, is het mogelijk dit tegen te gaan door na een kuur 1x per week 150 mg fluconazol te gebruiken.⁷⁶ Soms moet het interval iets worden verkort naar bv. 6 of 5 dagen.

Klachten door schimmels in de mond ontstaan vooral als het evenwicht tussen de normaal in de mond aanwezige bacteriën en schimmels verstoord raakt, met name als het aantal bacteriën afneemt. Dit gebeurt bij een droge mond en ook tijdens of na een kuur met antibiotica. In een studie bij Sjögrenpatiënten die met 3x per dag 5 mg pilocarpine werden behandeld had 75% aan het begin van de studie een schimmelinfectie met *Candida albicans*. Na een jaar behandeling met pilocarpine was dit gedaald naar 25%.¹⁶

Speekselklieren

Een derde van de patiënten met het syndroom van Sjögren ervaart éézijdige of dubbelzijdige zwellingen van de grote speekselklieren.^{17,18} De zwelling kan hinderlijk en/of pijnlijk zijn en moeten worden behandeld. Zwellingen kunnen verschillende oorzaken hebben zoals de ziekte van Sjögren zelf, infectie met bacteriën, speekselstenen, kwaadaardige afwijkingen (m.n. non-Hodgkin lymfoom) en soms kan dit ook een andere ziekte zijn zoals sarcoïdose.

Speekselklierzwelling door Sjögren

Als de zwellingen berusten op de ziekte van Sjögren zelf, kunnen ze langzaam verbeteren met hydroxychloroquine (Plaquenil®). De verbetering kan worden

versneld door een korte kuur (bv. 1-2 weken) met corticosteroiden (kort om schadelijke bijwerkingen van corticosteroiden te voorkomen). NSAID's kunnen zonnig ook helpen maar toepassing is beperkt door de vele bijwerkingen (zie verder).

Speekselklierzwelling door bacteriële infectie

Het is belangrijk om aan zwellingen die acuut (bv. binnen 24-48 uur) ontstaan en éézijdig zijn, aandacht te besteden omdat ze vaak berusten op een infectie van de klier met bacteriën en moeten worden behandeld met antibiotica. Acute bacteriële infecties van de grote speekselklier (parotis) komen regelmatig voor. De achtergrond is waarschijnlijk afsluiting van afvoergangetjes in de klier door taai speeksel. Behandeling is nodig om beschadiging van de speekselklieren te voorkomen (bv. verwijdingen) omdat die zelf weer de kans op infecties verhogen en de klier steeds meer beschadigd kan raken. Behandeling kan bestaan uit één van de volgende antibiotica:

- doxycycline 100 mg 1x/dag
- amoxicilline 500 mg 3x/dag
- levofloxacin 500 mg 1x/dag

De behandelingsduur kan 10-30 dagen zijn, afhankelijk van de voorgeschiedenis. Herhaalde infecties na een eerste antibioticumkuur kunnen verder vaak worden voorkomen door de speekselklier dagelijks 5 minuten te masseren, hydroxychloroquine, pilocarpine en eventueel bromhexine.^{19,20}

Speekselklierzwelling door non-Hodgkin lymfoom

Aanhoudende en steeds terugkerende zwellingen gaan gepaard met een verhoogd risico op een non-Hodgkin lymfoom, met name als de bloedbezinking verhoogd is, er antistoffen zijn tegen SSA/Ro of SSB/La, of er monoclonale afwijkingen zijn.

Operatieve verwijdering van grote speekselklieren

Soms is het nodig om een grote speekselklier operatief te verwijderen, bv. als er steeds niet te voorkómen infecties optreden door beschadiging door eerdere infecties of als er een non-Hodgkin lymfoom in de klier zit. Verwijdering is een laatste redmiddel omdat de droogteklachten zullen toenemen.

Neus

Klachten door droge neusslijmvliezen kunnen plaatselijk worden behandeld met fysiologisch zout (zie hieronder). Bij korstvorming in de neusschelpen kan een zalf van 10% Emserzout in *oculentum simplex* of Nisita® neuszalf worden gebruikt.

Fysiologisch zout kan men zelf maken door 9 gram keukenzout (NaCl) op te lossen in 1 liter water. Neem

wat in de palmen van de handen en snuif het flink op tot in de neusschelpen. Als je water in je keel krijgt moet dat worden uitgespuwd. Doe dit een paar keer achter elkaar en een paar keer per dag.

Huid

Droge huid

Veel patiënten met het syndroom van Sjögren hebben een droge huid. Lang en heet douchen droogt de huid uit. Na het douchen op een natte huid een crème aanbrengen werkt goed, bv. 20% *vaselinum album* in *cremor lanette I*. Na een paar minuten intrekken van de crème, kan men zich aankleden.

Huiduitslag

Rode huiduitslag kan het gevolg zijn van blootstelling aan zonlicht. Dit kan vaak worden tegengegaan door HCQ 200 mg/dag.^{31,32} Ondanks dit kan HCQ de huid soms juist gevoeliger voor zonlicht maken. Psoriasis wordt vrijwel altijd erger door HCQ en verbetert weer na stoppen.³³⁻³⁹

Vaginaal slijmvlies

Droogte van de vaginale slijmvliezen heeft verschillende oorzaken, waaronder de menopauze. Hoewel klachten van een droge vagina vaak bij Sjögrenpatiënten voorkomen, is de relatie met het syndroom van Sjögren onduidelijk. Veel gebruikte middelen zijn bv. Sensilube® en KY Jelly®. De apotheek kan ook een middel met de volgende samenstelling zelf maken:

hypromellose	3 g
glycerol 85%	50 g
methylparabeen 15% FNA	1 ml
water tot	100 ml

Behandeling met pilocarpine 4x per dag 5 mg geeft bij een kwart van de Sjögrenpatiënten significante verbetering van vaginale droogheid.¹⁷⁴ Bij niet-Sjögrenpatiënten geeft deze dosis geen verbetering van vaginale droogheid.¹⁷³ Deze resultaten zijn een sterke aanwijzing dat vaginale droogheid kan worden veroorzaakt door het syndroom van Sjögren.

Moeheid

Moeheid is een belangrijke, veel voorkomende klacht bij patiënten met het syndroom van Sjögren en kan invaliderend zijn. Moeheid is niet aan de buitenkant te zien en stuit daarom vaak op onbegrip in de familie, op het werk en bij keuringsinstanties. Zie ook het hoofdstuk over moeheid.

Bij personen met moeheidsklachten moet altijd

worden nagegaan of er een directe oorzaak is te vinden, al dan niet in relatie met het syndroom van Sjögren. Een aanwijsbare oorzaak (bv. bloedarmoede, ontsteking, schildklierafwijking, hartfalen, onvoldoende nachtrust, depressie) biedt meestal betere mogelijkheden tot behandeling dan de algemene oorzaak "syndroom van Sjögren". Dit laatste is - helaas - veel vaker het geval.

Als ontsteking van bv. gewrichten, bloedvaten of spieren de oorzaak is van moeheid, kunnen ontstekingsremmende middelen zoals HCQ, NSAID's en prednisolon worden gebruikt waarbij een goede afweging moet worden gemaakt tussen de mate waarin behandeling nodig is en de bijwerkingen van het geneesmiddel. Prednisolon heeft wat dit betreft een slechte reputatie. Maar een lage dosis, om-de-dag gedurende een paar weken kan goed werken zonder bijwerkingen en een aantal keren per jaar zonder bezwaar worden herhaald.

Als slaapgebrek de oorzaak is van de moeheid, kan het beste eerst de oorzaak daarvan worden nagegaan. Dit kan bv. pijn zijn en dan heeft een veilige pijnstillers de voorkeur boven een slaapmiddel.

Depressie is een veel voorkomende oorzaak van moeheid. De geneesmiddelen die hiervoor gebruikt worden hebben vaak als bijwerking dat ze de klachten van droge mond en ogen verergeren. Dit verschilt echter per persoon.

Bij patiënten met DRTA (distale renale tubulaire acidose, zie vorige hoofdstuk) kan kaliumcitraat, bv. 3x per dag 500 - 2000 mg de verzuring en een te laag kalium corrigeren. Bij de hogere dosering moet het kaliumgehalte in het bloed regelmatig worden gecontroleerd omdat sterk verhoogde waarden gevaarlijk zijn. Als het kaliumgehalte niet hoeft te worden gecorrigeerd, kan ook gekozen worden voor natriumcitraat of magnesiumcitraat in overeenkomende doseringen.

Als het magnesiumgehalte in de rode bloedcellen te laag is, kan magnesiumgluconaat 3x per dag 2 capsules van 250 mg helpen.

Bij zeer ernstige moeheid, is het de moeite waard om bepaalde geneesmiddelen te proberen, bv. HCQ of rituximab. Ook hierbij moet er een goede balans zijn tussen risico's van het geneesmiddel en te verwachten resultaat. Daarom komt bv. in de praktijk HCQ wèl al snel in aanmerking maar rituximab niet ondanks dat een kleine placebo-gecontroleerde studie heeft aangetoond dat twee infuzen met 1 g rituximab een significante verbetering gaf van de moeheid en het sociaal functioneren 6 maanden later.⁹² Zie voor meer informatie over rituximab verderop in het hoofdstuk.

Als verbetering van de moeheid niet mogelijk is, is het enige dat nog overblijft het aanpassen van de

leefstijl. Een paar vuistregels zijn hierbij:

- sta op tijd op: te lang in bed blijven liggen kan de moeheid verergeren
- handhaaf een normaal dag- en nachtritme
- verspreid activiteiten over de dag; wees bv. 20 minuten actief en neem dan een uur rust; herhaal dit een aantal keren
- neem 3-4x een pauze op een dag
- maak een lijstje met activiteiten die voor uzelf belangrijk zijn; zet de belangrijkste bovenaan en de andere in aflopend belang daaronder; als u nog steeds te moe bent, schrap dan de activiteit onderaan de lijst
- denk iets vaker aan uzelf, zeg vaker nee als een ander iets van u wilt

Griepig gevoel

Een veel voorkomende klacht van Sjögrenpatiënten is het hebben van een griepig gevoel. Mogelijk berust dit op het vrijkomen van bepaalde cytokinen uit T lymfocyten. HCQ kan hierbij goed helpen.

Fenomeen van Raynaud

Het fenomeen van Raynaud komt bij eenderde van Sjögrenpatiënten voor.^{17,45-47} Dit is een verkleuring van de handen (en evt. voeten) door blootstelling aan lagere temperatuur. De handen worden vaak eerst wit, dan blauw en bij opwarming rood. Om dit te voorkomen moet men warm aangekleed zijn in de kou, dus niet alleen handschoenen maar ook iets op het hoofd. Roken heeft een slechte invloed en kan leiden tot wondjes aan de vingers die niet genezen en leiden tot amputatie van vingertoppen. Beta-blockers leiden eveneens tot nog minder doorbloeding van handen en voeten.

Geneesmiddelen kunnen helpen tegen de klachten door het fenomeen van Raynaud. Desgewenst kunnen ze alleen in de wintermaanden worden gebruikt. Calciumkanaal-antagonisten (bv. nifedipine retard 2-3x/dag 10-60 mg) zijn de enige groep geneesmiddelen met bewezen werking.¹⁴⁰ Soms moet de behandeling worden gestopt door bijwerkingen zoals hoofdpijn of lage bloeddruk. Andere mogelijke middelen die waarschijnlijk wel werken maar waarvan dat niet is bewezen zijn ketanserin (1-3x/dag 20-40 mg en fluoxetine (20 mg/dag).⁴⁸⁻⁵¹

Als er zweertjes aan de handen of voeten ontstaan die niet of slecht genezen, kan calciumcarbasalaat (Ascal®) goed helpen en het ontstaan van nieuwe zweertjes helpen voorkómen.

Sympathectomie (het doorsnijden van bepaalde zenuwen) wordt niet aanbevolen bij het fenomeen van Raynaud bij auto-immuunziekten.

Het is belangrijk dat bij het fenomeen van Raynaud

Cryoglobulinen

Cryoglobulinen zijn complexen van vnl. antistoffen die een gel vormen bij lage temperatuur en het bloed visceuzer (stroperiger) maken. Ze komen vooral voor bij kwaadaardige bloedziekten, auto-immuunziekten (m.n. het syndroom van Sjögren) en bij infecties met het hepatitis B of hepatitis C virus. Cryoglobulinemie betekent het voorkomen van cryoglobulinen in het bloed.

het bloed wordt onderzocht op cryoglobulinemie (zie kader) en andere mogelijke oorzaak van verhoogde viscositeit van het bloed (bv. een sterk verhoogde IgM-spiegel) omdat die afzonderlijk dienen te worden behandeld (zie ook hoofdstuk 14).

Hypergammaglobulinemie en cryoglobulinemie

Bij sommige patiënten met het syndroom van Sjögren nemen de serumconcentraties van immunoglobulinen (m.n. IgG, IgM en IgA) toe, een uiting van langdurige activiteit van de ziekte. Dit wordt hypergammaglobulinemie genoemd. Sterk verhoogde concentraties aan IgG of IgM, al dan niet met cryoglobulinen, kunnen vaatontsteking, hyperviscositeit (stroperigheid) van het bloed of een fenomeen van Raynaud-achtig beeld (zie terug) veroorzaken. Verhoogde immunoglobulinespiegels kunnen langzaam dalen door behandeling met HCQ. Als er haast geboden kan behandeling met corticosteroiden en immunosuppressiva nodig zijn. Het is dus zinvol om vroegtijdig te behandelen met HCQ als er tekenen zijn van langzaam stijgende concentraties van IgG en IgM. Dit geldt ook voor complicaties door cryoglobulinemie (zie ook het hoofdstuk over klinische onderzoeken).

Gewrichten

Als behandeling nodig is voor gewrichtspijn (*artralgie*), komt als eerste paracetamol in aanmerking, zonodig tot 8x per dag 500 mg. NSAID's hebben naast hun ontstekingsremmende een goed pijnstillend effect, maar kunnen ernstige bijwerkingen hebben (o.a. maagproblemen, verhoogd risico op trombose, bloeddrukstijging; zie verder). Voor de meer lange termijn behandeling kan ook HCQ voor gewrichtspijn worden gebruikt.

Ontsteking van gewrichten (*arthritis*) is te herkennen aan zwelling van de gewrichten. Het is nuttig om te weten dat arthritis door het syndroom van Sjögren praktisch nooit de gewrichten beschadigt. Als er nog een auto-immuunziekte aanwezig is kan die natuurlijk ook de oorzaak van arthritis zijn en de afweging voor behandeling anders uitvallen. Zo zal bv. arthritis bij reumatoïde arthritis altijd met "zwaardere" middelen worden

behandeld om schade aan de gewrichten zoveel mogelijk tegen te gaan.

Spiëren

Spierpijn kan ook onderdeel zijn van het syndroom van Sjögren. Het principe van de behandeling van spierpijn (*myalgia*) is vergelijkbaar met die van gewrichtspijn (zie boven). Bij ernstige spierpijn moet worden uitgesloten dat er sprake is van *polymyalgia rheumatica*.

Ontsteking van spieren (*myositis*) is zeldzaam bij het syndroom van Sjögren. Milde vormen hoeven niet behandeld te worden of kunnen bij klachten worden behandeld met HCQ.²¹ Bij ernstige vormen van myositis worden vaak corticosteroiden gebruikt.

Bloedvaten

Ontsteking

Ontsteking van bloedvaten (*vasculitis*) komt bij een kwart van de patiënten met het syndroom van Sjögren voor, vrijwel altijd in de vorm van *hypersensitivity vasculitis* (*leukocytoclastische vasculitis*) met bv. galbulten (*urticaria*) of purpura (puntvormige huidbloedinkjes), in het bijzonder aan de onderbenen. Hoewel *hypersensitivity vasculitis* meestal zelf relatief onschuldig is, geeft het vaak algemene klachten (koortsig, griepig, ziek gevoel) en is het een teken van een meestal ernstiger vorm van Sjögren. Wondjes aan de onderbenen genezen echter vaak traag en kunnen uiteindelijk leiden tot zweren.

Behandeling kan bestaan uit verschillende ontstekingsremmende middelen die vaak lang moeten worden gebruikt. Voorbeelden zijn prostaglandinesynthese-remmers (NSAID's, coxibs), HCQ, colchicine, dapsone, corticosteroiden en azathioprine (zie verder). Een meer agressieve behandeling kan nodig zijn bij andere vormen van vasculitis.

Trombose

Trombose (een bloedstolsel in een bloedvat) heeft veel verschillende oorzaken (bv. bepaalde erfelijke afwijkingen, gebruik van de pil of geneesmiddelen en roken). Het *antifosfolipiden syndroom* (APS) is het voorkomen van trombose in aders en/of slagaders door zgn. antifosfolipiden antistoffen. Bekende complicaties zijn longembolie, hersentrombose (TIA, CVA), tromboopenie (te weinig bloedplaatjes, zie ook verder), en verschillende complicaties bij het kind tijdens de zwangerschap (abortus, afwijkingen).

Het verlaagde aantal bloedplaatjes kan omhoog worden gebracht door een lage dosis "aspirine", bv. 30 tot 100 mg per dag of carbasalaatcalcium (Ascal[®]) 38 tot 120 mg per dag.⁴⁴ Voor trombose is vaak levens-

lang behandeling met antistollingsmiddelen nodig.

Longen

De vertakkingen van de luchtpijp (*bronchieën*) kunnen ontstoken raken door de droogte. Dit staat bekend als bronchitis sicca.²²⁻²⁴ Klachten kunnen verbeteren door pilocarpine en/of bromhexine en acetylcysteïne.

De longen kunnen ook lymfocytinfiltraten bevatten, vergelijkbaar met de infiltraten in de speeksel- en traanklieren^{25,26} Dit heet *lymfocytair interstitiële pneumonie* (LIP). Hiervoor is meestal behandeling met prednisolon nodig, zonodig met azathioprine (Imuran[®]) erbij. Milde vormen kunnen goed reageren op HCQ. LIP kan worden gecompliceerd door de ontwikkeling van een non-Hodgkin lymfoom in de longen.²⁷⁻³⁰

Longaandoeningen bij het syndroom van Sjögren worden uitvoeriger beschreven in een apart hoofdstuk.

Nieren

Er kunnen minstens 3 nierafwijkingen voorkomen in het kader van het syndroom van Sjögren: interstitiële nefritis, glomerulonefritis en nierbetrokkenheid door het antifosfolipiden syndroom.⁴⁰⁻⁴²

Interstitiële nefritis

Interstitiële nefritis (ontsteking van nierbuisjes) geeft meestal hooguit aanleiding tot distale renale tubulaire acidose maar kan in zeldzame gevallen de nierfunctie aantasten. De behandeling bestaat dan gewoonlijk uit prednisolon. Als de nierfunctie normaal is (normale kreatinineklaring) kan de behandeling alleen bestaan uit het corrigeren van de *acidose* (verzuring), *hypokaliëmie* (laag kaliumgehalte) of chronische hyperventilatie.

Glomerulonephritis

Glomerulonephritis (ontsteking van de nierfilters) is bij het syndroom van Sjögren zeldzaam, dit in tegenstelling tot bij systemische lupus erythematoses (SLE). Afhankelijk van het type glomerulonephritis kan de nierfunctie op korte of lange termijn ernstig worden aangetast. De behandeling bestaat meestal uit corticosteroiden met een ander middel erbij, zoals azathioprine, cyclofosfamide of een mycofenolaat.

Antifosfolipiden syndroom

Het antifosfolipiden syndroom (APS) - zie terug - kan de oorzaak zijn van nierschade. De nierfunctie kan gestoord raken als stolsels in de bloedvaten in de nieren de doorbloeding van de nieren verminderen.⁴³ De behandeling bestaat uit antistolling. Zie verder voor meer informatie over APS.

Urineblaas

Er zijn twee blaasproblemen die vaker dan normaal bij het syndroom van Sjögren voorkomen. Dit zijn overactieve blaas (OAB) en BPS/IC (blaaspijnsyndroom/interstitiële cystitis). Blaasproblemen bij het syndroom van Sjögren worden besproken in een apart hoofdstuk. Hieronder volgt alleen een korte uitleg.

Overactieve blaas

Overactieve blaas (OAB) bestaat uit de klachten van vaak moeten plassen met aandrang, al dan niet met incontinentie voor urine erbij.

BPS/IC

Blaasontsteking (cystitis) wordt gewoonlijk veroorzaakt door infectie met een darmbacterie zoals *Escherichia coli* (*E. coli*). BPS/IC is een vorm van blaasontsteking die niet wordt veroorzaakt door bacteriën maar wel chronische klachten geeft van vaak hevige pijn in de blaasstreek, aandrang en vaak plassen.

Trombopenie

Trombopenie (te laag aantal bloedplaatjes) komt bij ongeveer 10% van de patiënten met het syndroom van Sjögren voor. Afhankelijk van hoe laag het aantal is, kan behandeling nodig zijn. Dit is meestal eerst een hoge dosis corticosteroiden. Infuzen met gammaglobuline (IgG) kunnen ook effectief zijn. Een nieuwe, vaak succesvolle behandeling is met zgn. anti-B celtherapie, zoals met rituximab (zie verder). Miltverwijdering is bij veel patiënten eveneens effectief. Ernstige auto-immuuntrombopenie komt niet vaak voor bij het syndroom van Sjögren.

Depressie

Depressie is niet ongewoon bij patiënten met het syndroom van Sjögren. De depressie kan een reactie zijn op het hebben van een chronische ziekte en gaat dan vaak weer over. Depressie is waarschijnlijk niet echt een onderdeel van het syndroom van Sjögren.

Depressie is een belangrijke oorzaak van moeheid. Een aanwijzing voor moeheid door een depressie kan zijn als de moeheid niet ontstaat na inspanning, 's morgens al aanwezig is en in de loop van de dag verbetert.

Depressie zonder aanwijsbare oorzaak vereist behandeling door een psychotherapeut. Als de behandeling wordt aangevuld met antidepressiva, is het van belang te weten dat antidepressiva, m.n. de oudere, de oorzaak kunnen zijn van versterking van de droogteverschijnselen.

GENEESMIDDELEN

In dit deel worden bepaalde geneesmiddelen besproken die worden gebruikt bij de behandeling van bepaalde problemen bij het syndroom van Sjögren. Dit zijn, ingedeeld naar reden om te behandelen:

tegen droogheid

- pilocarpine
- bromhexine
- acetylcysteïne
- nizatidine

tegen pijn

- paracetamol
- tramadol
- opiaten

tegen ontsteking

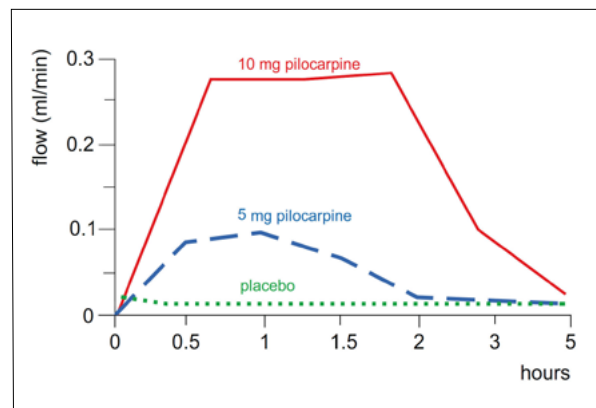
- NSAID's (nonsteroidal antiinflammatory drugs)
- corticosteroiden
- colchicine
- dapson (diaminodifenylsulfon)

Immunomodulerende onstekingsremmers

- hydroxychloroquine
- azathioprine
- methotrexaat
- ciclosporine
- mycophenolaatmofetil
- cyclofosfamide

TNF-gerichte biologicals

- infliximab
- etanercept
- adalimumab



Figuur 5.3 Het effect van pilocarpine op de ongestimuleerde speekselflow. Merk op dat verdubbeling van de dosis de speekselflow verdrievoudigt. (MGI Study P89-05).

IL-6-gerichte biologicals

- tocilizumab of atlizumab

anti-B lymfocyten biologicals

- rituximab
- epratuzimab
- belimumab

anti-T lymfocyten biologicals

- abatacept
- efalizumab
- alefacept

Pilocarpine

Het doel van behandeling met pilocarpine is om de aanmaak van eigen speeksel en traanvocht te stimuleren. Andere exocriene (vocht producerende) klieren werken soms ook beter, bv. in de neus, oren, buis van Eustachius, huid, slokdarm en andere delen van de darm. Het effect begint na ong. een half uur en duurt 3-5 uur (zie fig. 5.3). Helaas werkt pilocarpine niet bij iedereen: voor de mond bij 60% en voor de ogen bij 50% van de mensen.

Pilocarpine kan worden voorgeschreven als het merkgeneesmiddel Salagen® (5 mg) of als merkloze tabletten van 2,5 of 5 mg. Capsules worden ook nog veel gebruikt maar hebben als nadeel dat ze onnauwkeuriger zijn. Een begin dosis is vaak 4x per dag 5 mg. Vaak hebben patiënten meer nodig om het gewenste effect te bereiken. De dosis die we maximaal gebruiken is 40 mg per dag, verdeeld over minstens 4 toedieningen.

Bekende nevenwerkingen van pilocarpine zijn blozen, zweten en vaker moeten plassen dan normaal. Deze effecten behoren tot de normale effecten van pilocarpine, waar slechts een gedeelte van de mensen gevoelig voor is. Patiënten kunnen zelf kiezen of ze bij deze bijwerking er mee doorgaan of niet. Als de bijwerkingen vooral een half uur na innemen optreden, heeft het zin om de hoeveelheid meer te verdelen, bv. 8x per dag 2,5 mg i.p.v. 4x 5 mg. Bij mensen boven de 65 jaar is bij 7,5% duizeligheid als bijwerking gemeld. Ook kan de pupil kleiner worden, ook een normaal effect van pilocarpine dat bij een klein deel van de mensen optreedt. Het kan wel een probleem vormen als men in het donker moet autorijden.

Afhankelijk van de gewenste en ongewenste effecten van pilocarpine kan de dosis per keer worden aangepast omdat ze beide afhankelijk zijn van de dosis. Zo kan men in plaats van bv. 4x 5 mg ook 8x 2,5 mg innemen met veel minder kans om een half uur na het innemen te gaan zweten. Men kan pilocarpine desgewenst van het ene op het andere moment stoppen. Ook kan men het incidenteel innemen op basis van behoefte.

Pilocarpine kan met bijna alle medicijnen wor-

den gecombineerd. Bij het gebruik van betablockers (voor het hart en in het verleden voor hoge bloeddruk) wordt aangeraden om met een lage dosis te beginnen omdat de combinatie de hartslag extra kan vertragen.

Bij een deel van de personen met *astma bronchiale* kan de kortademigheid toenemen door pilocarpine.

Als men baat heeft van pilocarpine kan het zeer lang worden gebruikt.

Pilocarpine is afkomstig van een struik, de *Pilocarpus jaborandi*. Het werkt door binding aan de muscarine M3-receptor (M3R) op kliercellen die normaal acetylcholine (ACh) binden (zie hoofdstuk over oorzaak van de ziekte). De kliercellen worden niet goed gestimuleerd door ACh omdat antistoffen tegen de M3R de plaats bezetten waar ACh normaal de M3R bindt. Het goede effect van pilocarpine bij 60% van de patiënten met het syndroom van Sjögren, *ongeacht de duur van de ziekte*, bewijst dat de verminderde functie van de klieren niet alleen het gevolg kan zijn van beschadiging van het klierweefsel. Naast pilocarpine bestaat er een tweede synthetische M3R-agonist, *cevimeline* (Evovac®). Dit is helaas in Europa niet op de markt.

Locale behandeling met pilocarpine en cevimeline*Ogen*

Oogdruppels met pilocarpine worden gebruikt om verhoogde druk in de ogen (glaucoom) te behandelen. Deze druppels zijn niet geschikt voor de behandeling van droogteklachten van de ogen omdat ze hiervoor niet helpen en de droogte zelfs kunnen verergeren. Oogdruppels moeten ook niet in water worden verdund om via de mond in te nemen. De reden is dat deze methode erg onnauwkeurig is en gemakkelijk kan leiden tot forse overdosering van pilocarpine.

Mond

In 2002 is een gerandomiseerde gecontroleerde trial gepubliceerd met mondspoelingen van 1 minuut met pilocarpine bij gezonde volwassenen.¹³⁴ De speekselvloed nam gedurende 75 minuten significant toe zowel 1% als 2% oplossingen van pilocarpine en zonder bijwerkingen. De subjectieve sensatie van toegenomen speekselvloed, gemeten met een VAS (visual analogue scale), verbeterde met de 2% oplossing.

Het effect van 3x per dag voor het eten gorgelen met 30 mg cevimeline in 100 ml water is getest bij patiënten met het syndroom van Sjögren en gezonde personen.¹³⁶ Bij 2 van de 5 patiënten nam de speekselvloed toe, bij de andere 3 was het effect verwaarloosbaar. Bij 3 van de 5 was er subjectieve verbetering. Er waren geen bijwerkingen.

Een probleem met de mondspoelingen met pilo-

carpine is dat 1 ml van een 2% oplossing 20 mg pilocarpine bevat. Als dit per abuis wordt doorgeslikt is er al sprake van overdosering.

Niveau van bewijs van de effectiviteit van systemische pilocarpine

Twee gerandomiseerde gecontroleerde trials met pilocarpine bij het syndroom van Sjögren voldeden aan het hoogste niveau van aanbeveling en bewijs.¹³¹⁻¹³⁵ In beide studies gaf 5 mg pilocarpine 3 of 4x per dag een significante toename van de speekselvorming alsmede verbetering van subjectieve parameters. Orale pilocarpine was veilig en effectief voor de verbetering van de symptomen van droge mond bij patiënten met mild tot ernstig speekseltekort. De toename van de speekselvorming duurde 2-3 uren.¹³¹

Bromhexine en ambroxol

Bromhexine (Bisolvon®) is een slijmoplossend middel dat wordt gebruikt bij de behandeling van luchtwegaandoeningen met taai en veel slijm. Klinische studies hebben laten zien dat het de hoeveel vloeistofuitscheiding in de luchtwegen verhoogt en de viscositeit er van vermindert door depolymerisatie van de mucopolysaccharide-vezels in slijm. Het maximum-effect wordt na een paar dagen bereikt. Bijwerkingen zijn zeldzaam en onschuldig. Ambroxol is a farmacologisch actief metabooliet (omzettingproduct) van bromhexine en wordt voor hetzelfde doel gebruikt.

In een dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trial bleek 16 mg bromhexine 3x per dag

Tabel 5.1 Vergelijking van effecten op cox-1 en cox-2 van verschillende prostaglandinesynthese-remmers

cox-1 + cox-2	remming van	
	cox2 > cox1	selectief cox-2
acetylsalicylzuur	diclofenac	celecoxib
azapropazon	meloxicam	etoricoxib
carbasalaatcalcium	nabumeton	lumiracoxib
ibuprofen		parecoxib
ketoprofen		rofecoxib ^a
indomethacine		valdecoxib ^a
naproxen		
piroxicam		
sulindac		
tenoxicam		
tiaprofeenzuur		

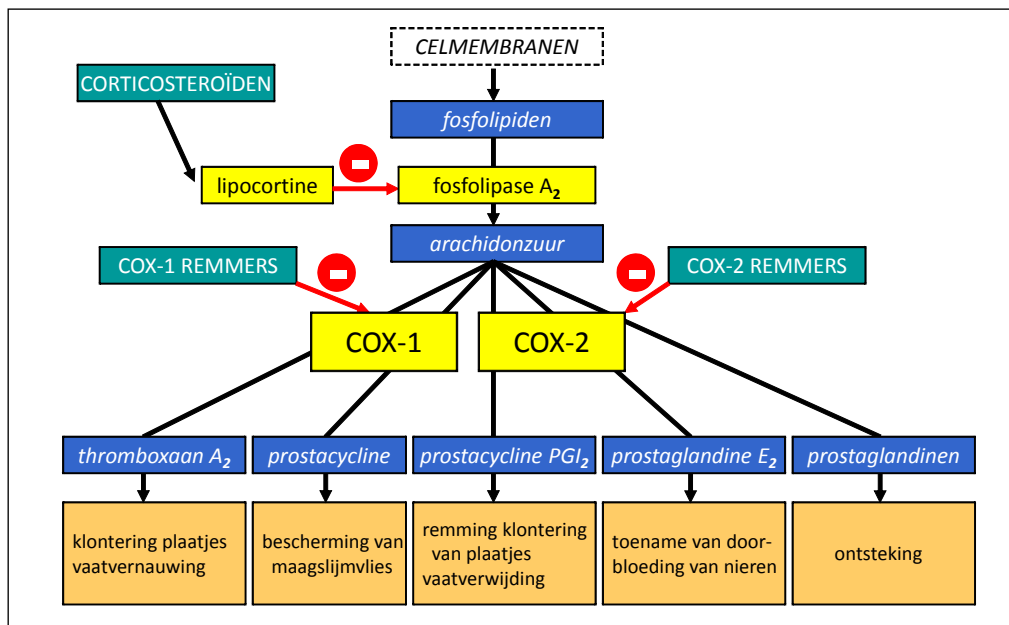
^a rofecoxib en valdecoxib zijn in 2004-2005 van de markt gehaald n.a.v. een verhoogd risico op hartvaatproblemen waaronder hartinfarct en beroerte.

de Schirmertest en *break-up time* significant te verbeteren bij patiënten met het syndroom van Sjögren.^{137,138}

N-acetylcysteïne

N-acetylcysteïne is een geneesmiddel dat voornamelijk wordt gebruikt als slijmoplossend middel en bij de behandeling van een overdosering van paracetamol.

N-acetylcysteïne werkt via zijn vrije sulfhydryl-groep waardoor de zwavelbruggen in de eiwitten van het slijm worden verbroken en de viscositeit afneemt.



Figuur 5.4 Schema van de effecten van NSAID's op cyclo-oxygenase-1 en 2 (cox-1 en cox-2) en van corticosteroiden op fosfolipase A₂.

Het NSAID-probleem: 800 doden?

NSAID's worden massaal gebruikt en vele zijn zonder recept verkrijgbaar. Er wordt geschat dat er 16.500 doden vallen in de VS door maagdarmlaedingen.⁶³ *Omgerekend voor Nederland zouden dit er ongeveer 800 zijn!*

De laatste jaren zijn er NSAID's verschenen die selectief cox-2 (*coxibs*) remmen zoals rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib en valdecoxib (zie fig.5.4). Rofecoxib en valdecoxib zijn weer van de markt gehaald i.v.m. cardiovasculaire bijwerkingen (beroerte, hartinfarct). Daarna is echter gebleken dat de oudere NSAID's ook deze cardiovasculaire bijwerkingen hebben met naproxen als waarschijnlijke uitzondering.

Voorlopige NDA (New Drug Application) gegevens van de FDA (www.fda.com) suggereren de volgende het overlijdensrisico's per 100 patiëntjaren: placebo 0, etoricoxib 0.24, NSAID's anders dan naproxen 0.36 en naproxen 0.17.

In een dubbelblinde cross-over trial werden 26 patiënten met primair en secundair syndroom van Sjögren 4 weken met n-acetylcysteïne en placebo behandeld.¹³⁹ Er waren significante verbeteringen van de oogklachten, vieze adem en dorst overdag. N-acetylcysteïne verbeterde i.t.t. placebo de Van Bijsterveldscore maar er werden geen effecten gezien op de Schirmertest of enige laboratoriumtesten.

Nizatidine

De H₂-receptor antagonist nizatidine (Axid®) remt behalve de productie van maagzuur en pepsine, ook die van acetylcholinesterase (enzym dat acetylcholine afbreekt) waardoor acetylcholine langer aanwezig blijft. Het is aangetoond dat door nizatidine de speekselvorming bij gezonde personen toeneemt.¹²⁸

In een kleine gerandomiseerde trial van 8 weken met 27 patiënten met het syndroom van Sjögren, kregen er 14 nizatidine (300 mg/dag) en 13 als controle een andere H₂-blocker, famotidine (40 mg/dag).¹²⁹ De droogte van de mond werd beoordeeld met een VAS (visual analog scale) van 1-100 mm en de Saxon-test. Patiënten die nizatidine hadden gekregen hadden een significante verbetering van hun droge mond met een lichte subjectieve verbetering.

Paracetamol

Paracetamol wordt veel gebruikt tegen pijn en koorts.

Het verschil met NSAID's is dat het geen ontstekingsremmer is en bovendien veel minder bijwerkingen heeft. Bij doseringen boven de 4 gram per dag kan er echter leverbeschadiging ontstaan.¹⁵⁵

Er zijn geen studies bekend over het gebruik van paracetamol door patiënten met het syndroom van Sjögren. Bij pijn die behandeld moet worden is het een goede eerste keus.

Tramadol

Tramadol is een centraal (in de hersenen) werkende pijnstillert voor de behandeling van matige tot ernstige pijn waaronder neuralgieën (zenuwpijn). Het werkt op de opioïdreceptoren alsmede op de noradrenerge en serotonerge systemen. Het wordt vaak gecombineerd met paracetamol, bv. in Zaldiar® (37,5 mg tramadol en 325 mg paracetamol).

Bijwerkingen kunnen zijn: misselijkheid, braken, zweten, duizeligheid en obstipatie. Bij patiënten met epilepsie of bij overdosering kan hert insulteren veroorzaken.

Er is geen literatuur bekend over de toepassing van tramadol bij het syndroom van Sjögren.

Tramadol is alleen op recept verkrijgbaar.

Opiaten

Opiaten zijn een groep van geneesmiddelen zoals morfine, heroïne en codeïne, die opium bevatten of ervan zijn afgeleid. Opiaten worden voorgeschreven voor de behandeling van (ernstige) pijn maar het werkingsmechanisme is niet goed bekend.

Er zijn grote verschillen tussen de benodigde dosering bij verschillende mensen: sommige mensen hebben een 10x hogere dosis nodig om dezelfde vermindering van pijn te krijgen dan anderen. Sommige mensen krijgen ernstige bijwerkingen zoals misselijkheid of slapigheid terwijl anderen daar in het geheel geen last van hebben. Bekende bijwerkingen zijn euforie, jeuk, misselijkheid, braken, duizeligheid, droge mond, pupilvernauwing, orthostatische hypotensie, urineretentie en obstipatie.

De neiging tot verslaving verschilt ook sterk per persoon. Risicogroepen zijn in het bijzonder patiënten met chronische pijn, zorgverleners en drugsgebruikers.

Er is geen literatuur over het gebruik van opiaten bij het syndroom van Sjögren maar bijwerkingen als droge mond en obstipatie kunnen het gebruik beperken.

NSAID's (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)

Er zijn verschillende soorten ontstekingsremmende geneesmiddelen zoals corticosteroiden (bv. prednison), remmers van de prostaglandine-synthese en diverse

andere (bv. HCQ, colchicine, dapson).

Met de naam NSAID's (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) zouden strikt genomen alle ontstekingsremmers moeten vallen die niet een corticosteroïd zijn. In de praktijk verstaat men er echter alleen de remmers van de prostaglandine-synthese en dan alleen de remmers van zowel cox-1 als cox-2. De selectieve cox-2-remmers worden meestal dus niet met de naam NSAID aangegeven, maar als coxibs. Zie tabel 5.1 voor verschillende voorbeelden van prostaglandine-syntheseremmers ingedeeld naar effecten op cox-1 en cox-2.^{74,75}

Verschillende weefsel bevatten verschillende hoeveelheden cox-1 en cox-2. Cox-1 is een enzym dat standaard wordt geproduceerd. Cox-2 is niet aantoonbaar in de meeste normale weefsels. Het is een enzym dat pas wordt ruim gevormd in geactiveerde macrofagen en andere cellen op de plaats van de ontsteking.

Cox-2

Als weefsel wordt beschadigd wordt er uit de fosfolipiden in de membraan van witte bloedcellen arachidonzuur gevormd door het enzym fosfolipase A₂. Met hulp van cox-2 wordt het arachidonzuur omgezet in prostaglandinen. Deze prostaglandinen veroorzaken ontsteking en symptomen zoals pijn, koorts en vaatverwijding (zie figuur 5.4).

Cox-1

Voor de productie van cox-1 is het niet nodig dat er eerst ontsteking is. Cox-1 wordt voortdurend gevormd, vooral door witte bloedcellen. Cox-1 is nodig voor de vorming van prostaglandinen die bv. het maagslijmvlies beschermen en voor de productie van tromboxaan A₂ dat klontering van bloedplaatjes en vaatvernauwing geeft.

NSAID's die ook cox-1 remmen kunnen dus beschadiging van het maagslijmvlies geven en bij iedereen remt het de bloedstolling. Deze ongelukkige combinatie van effecten kan maagbloedingen veroorzaken. Dit risico is kleiner als het NSAID wordt gecombineerd met een protonpompremmer (bv. omeprazol) die de vorming van maagzuur remt of misoprostol dat het effect van prostaglandinen op het maagslijmvlies herstelt.

Selectieve cox-2-remmers (coxibs)

Selectieve cox-2-remmers hebben geen effect op cox-1 en daardoor minder kans op maagdarmafwijkingen evenmin op bloedplaatjes. De kans op maagzweren, -bloedingen of -perforaties is daardoor de helft kleiner dan bij de oude NSAID's, ook als deze worden gecombineerd met een protonpompremmer.⁶⁴⁻⁷²

Remming van cox-2 verhoogt het risico op cardiovasculaire trombotische complicaties zoals hartinfarct en beroerte. Dit komt door de remming van het

prostacycline PGI₂ (figuur 5.4). PGI₂ is een natuurlijke remmer van de aggregatie van bloedplaatjes en veroorzaakt vaatverwijding. Bij gezonde personen is het trombose-bevorderende effect van tromboxaan A₂ ongeveer in evenwicht met het antitrombotische effect van PGI₂ (zie verder).⁷²

Coxibs en lage-dosis-aspirine

Bij de behandeling van hartvaatziekten wordt vaak aspirine (38-100 mg) gebruikt om de functie van bloedplaatjes via cox-1 te remmen. Desgewenst kunnen coxibs worden gecombineerd met de lage dosis aspirine, dit in tegenstelling tot ibuprofen en indometacine die de aspirine onwerkzaam maken.⁷³ Maar door de cardiovasculaire risico's van alle NSAID's (uitgezonderd naproxen) en coxibs, behoren deze middelen niet te worden gebruikt door mensen die de lage dosis aspirine gebruiken ter bescherming tegen hartvaatproblemen.

Andere ongunstige effecten

De coxibs hebben helaas veel van dezelfde bijwerkingen als de oude NSAID's. Dit zijn verhoging van de bloeddruk, vermindering van de nierfunctie als deze al gestoord was, vasthouden van vocht, hartstuwung en verstopping.

Andere gunstige effecten

In kankercellen wordt meestal een hoge expressie van cox-2 gevonden. Van NSAID's, waaronder aspirine, en coxibs, is gevonden dat ze een gunstig effect hebben op de preventie en behandeling van kanker.¹⁷² Voorbeelden zijn (niet-melanoom) huidkanker¹⁶⁹, borstkanker¹⁷⁰ en kanker van dikgedarm en rectum.¹⁷¹

Een aantal dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies suggereren dat celecoxib een effectieve toevoeging is bij de behandeling van patiënten met ernstige depressie.^{167,168}

Conclusies

Als er een snelwerkende pijnstillers met ontstekingsremmende eigenschappen moet worden gebruikt, gaat de keus tussen de oude NSAID's en de nieuwere coxibs.

Voor patiënten die maagzweren, -perforatie of -bloedingen hebben gehad, is een coxib de eerste keus. Dit geldt ook voor mensen op antistollingstherapie.

Voor patiënten met ischemische vaatziekten (trombose, hartinfarct, beroerte) of met risicofactoren is het combineren van naproxen met een protonpompremmer zoals omeprazol het veiligste zijn. Dit geldt mogelijk ook voor vrouwen met orale anticonceptie.

Voordat definitieve conclusies over de veiligheid van verschillende NSAID's en coxibs bij hart- en vaatziek-

Slik nooit colchicine samen met clarithromycine

De FDA heeft 117 dodelijke gevallen geregistreerd bij gebruik van orale niet overgedoseerde colchine voor jicht.¹ In 51% van de gevallen betrof het een interactie tussen colchicine and clarithromycine.¹⁶⁵ Clarithromycine wordt vaak gebruikt als één van de twee of drie geneesmiddelen bij de verwijdering van *Helicobacter pylori* uit de maag.

Woodcock J, Okada S
Food and Drug Administration
Silver Spring, MD¹⁶⁵

¹ 4.8 mg in 6 uur voor acute jicht wordt niet als overdosering beschouwd; vergelijk dit met de veel lagere dosis die voor auto-immuunziekten wordt gebruikt: 1-3x per dag 0,5 mg.

ten kunnen worden getrokken, zijn er meer gegevens nodig uit de huidige lopende studies (bv. EDGE, EDGE II, MEDAL).⁷⁷

Corticosteroïden

Corticosteroïden zijn synthetische vormen van cortisol, een hormoon dat wordt gemaakt doo de bijnierschors. Bekende voorbeelden zijn prednison, prednisolon, dexamethason en hydrocortison.

De werking en vooral ook de bijwerkingen van corticosteroïden zijn zeer sterk afhankelijk van zowel de duur van het gebruik als de dosis. Hoge doseringen komen alleen in aanmerking bij levensbedreigende of anderszins ernstige, onherstelbare complicaties. Het is onder deze omstandigheden verantwoord om het risico op bijwerkingen te accepteren en bovendien kan een deel van de bijwerkingen worden voorkómen of de kans er op worden verminderd door aanvullende maatregelen.

Bekende bijwerkingen zijn osteoporose (botontkalking), hoge bloeddruk, diabetes mellitus, spierzwakte, cataract (lenstroebeling), glaucoom (verhoogde oogdruk), "opgeblazen" gezicht, dunne huid en infecties. Botontkalking kan worden tegengegaan door bv. bifosfonaten (bv. alendronaat) en zonodig extra kalk en vitamine D3. Van deze bifosfonaten bestaan vormen die dagelijks, 1x per week of 1x per maand kunnen worden ingenomen.

Colchicine

Colchicine remt de chemotaxie (gerichte beweging) van neutrofiële granulocyten en monoccyten, collageensynthese en vrijkomen van histamine uit mestcellen. Het wordt al 2600 jaar vooral gebruikt voor jicht. Nieuwere toepassingen zijn de ziekte van Behçet, FMF (familiaire mediterrane koorts, psoriasis,

vasculitis, systemische sclerose waaronder het CREST syndroom, sarcoidose, idiopathische pulmonale fibrose¹⁴⁴ en recidiverende stomatitis aphtosa.

Bijwerkingen van maag en darmen (vooral diarree, misselijkheid, soms braken) komen vaak voor maar zijn gewoonlijk onschuldig en dosisafhankelijk. Andere bijwerkingen komen nauwelijks voor.¹⁴¹ Colchicinevergiftiging is zeldzaam maar kan ernstige algemene gevolgen hebben.

Voor acute jicht worden hoge doseringen gebruikt die in zeldzame gevallen dodelijk kunnen zijn, m.n. in combinatie met het antibioticum clarithromycine (zie kader).¹⁶⁵

Klinische trials met colchicine hebben aangetoond dat lage doseringen even effectief waren als hoge doseringen (4.8 mg in 6 uur) en minder bijwerkingen gaven. Bij vergiftiging komen naast misselijkheid en braken remming van het beenmerg voor die vaak leidt tot sepsis, laag calcium, ARDS (adult respiratory distress syndrome) en directe schadelijke effecten op het hart.^{143,149}

Bij het syndroom van Sjögren kan colchine worden gebruikt bij hypergammaglobulinemische purpura,¹⁴² andere typen vasculitis, artritis en andere ontstekingen. Een veelgebruikte en veilige dosis is 1-3x per dag 0,5 mg. Na 3 maanden moeten de leverenzymen worden getest.

Dehydroepiandrosteron

Dehydroepiandrosteron (DHEA) is een voorstadium van een steroidhormoon dat uit cholesterol wordt gemaakt door de bijnieren, geslachtsklieren, vetweefsel en de huid. DHEA is een voorstadium van androsteendion dat kan worden omgezet in testosteron en de oestrogenen oestron en oestradiol.

Bij patiënten met SLE, RA en syndroom van Sjögren zijn lage spiegels van DHEA in het serum gevonden. Dit rechtvaardigde de hypothese dat het normaliseren van de DHEA-spiegel gunstig zou kunnen zijn. Er zijn aanwijzingen dat dit voor SLE zou kunnen gelden, maar dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trials hebben geen effect laten zien bij het syndroom van Sjögren.^{146,147} De lange termijn effecten van het hormoon DHEA zijn onbekend.¹⁴⁶

Dapson (diafenylsulfon)

Dapson (diafenylsulfon, DDS) is al als geneesmiddel sinds 1940 beschikbaar. Het is een krachtig geneesmiddel voor vele huidziekten waaronder lepra.¹⁵¹ Het wordt ook gebruikt tegen infecties zoals malaria en tegen *Pneumocystis jiroveci* (vroeger *P. carinii* geheten) bij AIDS-patiënten.

Dapson is op een unieke wijze effectief gebleken bij een aantal niet-infectieuze ontstekingsziekten waarvan *dermatitis herpetiformis* (een aan coeliakie verwante huidziekte) de bekendste is. De reactie van deze ziekte op dapson is zo dramatisch (de jeuk is weg binnen 2-3 dagen) dat deze reactie zelfs als steun voor de diagnose wordt gezien.

Dapson werkt op dezelfde manier tegen bacteriën en protozoën als sulfonamiden. Dapson remt ook het vrijkomen en de functie van enzymen uit de lysosomen van granulocyten maar de ontstekingsremmende werking is niet volledig opgehelderd.

Dapson bij het syndroom van Sjögren

Er zijn geen klinische studies gedaan naar het gebruik van dapson bij het syndroom van Sjögren. Gebruik voor ziekteverschijnselen bij andere ziekten die echter ook bij Sjögren kunnen voorkómen, rechtvaardigen de toepassing van dapson als andere behandelingen geen effect hebben of niet kunnen worden gebruikt. Voorbeelden hiervan zijn idiopathische trombocytopenische purpura (ITP), urticariële vasculitis en leukocytoclastische vasculitis.¹⁵¹⁻¹⁵³

Contra-indicaties en controle van patiënten

Dapson wordt door miljoenen patiënten zonder ernstige problemen gebruikt. Er zijn echter een paar zeldzame maar mogelijk schadelijke bijwerkingen die controle van patiënten die het gebruiken nodig maken. Dapson wordt als niet veilig beschouwd bij personen met ernstige bloedarmoede, porfyrie, deficiëntie van glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD), glutathion reductase of methemoglobine reductase, allergie voor sulfonamiden of ernstige leverziekte. Het mag niet gecombineerd worden met andere middelen die hemolyse kunnen geven of dideoxyinosine. Voordat met de behandeling wordt begonnen moet daarom een volledig bloedbeeld worden bepaald, alsmede het aantal reticulocyten, G6PD-spiegel, levertesten, urine-

onderzoek en nierfunctie. In de eerste maand van behandeling moet wekelijks een compleet bloed beeld, aantal reticulocyten, bloedplaatjes en witte bloedcellen met differentiatie worden bepaald. De twee maanden erna hetzelfde 2x per maand, daarna 1x per 3 maanden. Levertesten en nierfunctie moeten ook elke 3 maanden worden bepaald. Methemoglobinespiegels moeten worden bepaald bij patiënten met klachten die passen bij methemoglobinemie (zie kader).¹⁵¹

Bijwerkingen

Mogelijke bijwerkingen zijn:

- methemoglobinemie (zie kader)
- agranulocytosis is, anders dan methemoglobinemie, een ernstige idiosyncrasie-reactie. In dit verband verstaat men hieronder een zeldzame, onvoorspelbare en dosis-onafhankelijke geneesmiddelreactie. Het is waarschijnlijk een beschadiging van de witte bloedcellen door een complexe immunologische reactie. Het risico op agranulocytose is voor patiënten met dermatitis herpetiforme meer dan 25 keer verhoogd (1 op 240-425) vergeleken met andere patiënten terwijl dit bij lepra vrijwel nooit voorkomt.¹⁵¹
- een andere zeldzame maar ernstige idiosyncrasie is het zgn. *dapson-geïnduceerde overgevoeligheidsyndroom (DIHS, dapson-induced hypersensitivity syndrome)*. De onvoorspelbaarheid en mogelijke ernst van DIHS beperken het gebruik van dapson in de praktijk. Andere geneesmiddelen kunnen dit beeld ook veroorzaken maar dapson doet dit relatief vaak. DIHS ontstaat na meestal 4 of meer weken behandeling. De verschijnselen zijn een mononucleosis infectiosa-achtige huiduitslag met koorts en lymfeklierzwellingen. Andere verschijnselen komen wisselend voor zoals van de lever (vergroete lever, geelzucht, leverontsteking), eosinofilie enz. De duur van de ziekte wisselt maar kan 4 of meer weken zijn en er zijn gevallen bekend met

Methemoglobinemie

Langdurig gebruik van een standaarddosis dapson (100 mg/dag) geeft gewoonlijk een methemoglobinemie van 15%. Methemoglobine is een vorm van hemoglobine met Fe³⁺ i.p.v. Fe²⁺ zoals in normaal hemoglobine. Methemoglobine kan geen zuurstof vervoeren. Normaal is 1-2% van het hemoglobine methemoglobine. Methemoglobinespiegels tot 20% geven gewoonlijk geen klachten. Vanaf 30% krijgt men kortademigheid, misselijkheid en snelle hartslag. Rond 55% is er slaperigheid, verminderd bewustzijn tot bewusteloosheid, terwijl 70% gewoonlijk fataal is.

Hydroxychloroquine (HCQ, Plaquenil®)

- het duurt ong. 40 dagen om de helft van HCQ uit het lichaam te verwijderen; dit duurt zo lang omdat het op grote schaal in weefsels wordt opgenomen en langzaam uit de grote weefselvoorraden terug naar het bloed gaat
- HCQ wordt uitgebreid verdeeld in het lichaam en hoopt op in bloedcellen, nieren, lever, longen en ogen
- HCQ wordt deels omgezet in gedeëthyleerde metabolieten in de lever en wordt voornamelijk door de nieren geëlimineerd
- HCQ vormt ook een etherglucuronide die in de gal wordt uitgescheiden; ong. 25% wordt door de nieren onveranderd uitgescheiden

dodelijke afloop.

- rode huiduitslag; deze verdwijnt gewoonlijk binnen 2 weken na het stoppen van de dapson. Patiënten waarbij een Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse ontwikkelt, zijn zeker met een verhoogde kans op sterfte.

Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine (Plaquenil®), hier verder afgekort als HCQ, is een van de veiligste geneesmiddelen met *ontstekingsremmende* en *disease-modifying* eigenschappen. *Disease-modifying* betekent dat het geneesmiddel niet alleen ziekteverschijnselen onderdrukt maar de ziekte zelf op een gunstige manier beïnvloedt. De effecten zijn meestal pas na 2-6 maanden merkbaar. Deze komen niet tot stand door remming van cox-2 zoals bij veel ontstekingsremmers het geval is (zie verder).¹⁰⁴

Naast HCQ bestaat er ook chloroquine (Nivaquin®). De werking is ruwweg hetzelfde maar er zijn meer bijwerkingen. Dat is de reden dat het in Nederland vrijwel niet wordt gebruikt. Chloroquine 3.0 mg komt overeen met 6.5 mg HCQ.

Effecten

HCQ werd in eerste instantie - en nog steeds - gebruikt als middel ter voorkóming en behandeling van malaria. In de Engelstalige literatuur worden HCQ en vergelijkbare middelen daarom aangeduid als *antimalarials*,

Tabel 5.2 Mogelijke bijwerkingen van hydroxychloroquine (zie de tekst voor verdere informatie)

- overgevoeligheidsreactie (huiduitslag, koorts)
- eerder last van zonnebrand
- pigmentveranderingen in de huid
- diffuus haaruitval: herstelt na stoppen
- opspelen van (subklinische) psoriasis
- wazig zien in eerste week van behandeling
- opspelen van (subklinische) myasthenia gravis
- maculopathie: afhankelijk van (cumulatieve) dosis
- myopathie: zeldzaam
- cardiomyopathie: zeer zeldzaam; deels herstelbaar
- gehoorsverandering: erg zeldzaam

ook als ze voor auto-immuunziekten worden gebruikt. HCQ wordt al meer dan 50 jaar gebruikt voor de behandeling van o.a. reumatoïde artritis, verschillende vormen van lupus erythematoses en (andere) huidafwijkingen door zonlicht.^{52,53} Later zijn daar bijgekomen het syndroom van Sjögren, sarcoïdose, polymyositis (ziekte met ontsteking van spieren), vasculitis, porfyria cutanea tarda, dermatomyositis, astma,¹⁰⁷ hyperlipidemieën en het antifosfolipiden syndroom (om trombose tegen te gaan).^{31,52-61}

Geneesmiddelen zonder bijwerkingen bestaan niet, zelfs placebo's (tablet of drank zonder werkzame stof) hebben bijwerkingen. De bijwerkingen van HCQ worden verder besproken (tabel 5.2). HCQ heeft daar-

Tabel 5.3 Gunstige effecten van hydroxychloroquine (HCQ) anders dan ontstekingsremmende en *disease-modifying* effecten

- HCQ verlaagt lipiden, zelfs bij gebruik van corticosteroïden¹⁰⁹⁻¹¹¹
- HCQ remt de binding van complexen van antifosfolipiden antistof/ β_2 -glycoproteïne I aan de fosfolipidenmembraan;⁹⁴ dit is een mogelijke verklaring voor de *antitrombotische werking* bij patiënten met het antifosfolipiden syndroom
- HCQ voorkomt *vitamine D tekort* bij patiënten met SLE⁹⁵
- patiënten met SLE die HCQ gebruiken hebben het minste *vaatbeschadiging* (vergelijk: bij corticosteroïd-gebruik juist het meeste)⁹⁸
- HCQ vertraagt de ontwikkeling van SLE bij mensen met auto-antistoffen⁹⁹
- HCQ geeft een betere overleving van SLE patiënten¹⁰⁰
- SLE patiënten hebben door *antimalarials* (vnl. HCQ) 6-7x minder kans op diverse soorten kanker¹¹²
- HCQ verbetert het glucosemetabolisme en gevoeligheid voor insuline bij patiënten met SLE¹¹⁵⁻¹¹⁶
- HCQ verkleint de kans op infectie bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten met reumatoïde artritis (RA)⁹⁶
- HCQ vermindert het risico op diabetes bij RA-patiënten (62% van het normale risico; na 4 jaar 23%)¹¹⁷
- de kans op leeftijdgebonden maculadegeneratie is bij RA ong. 10x lager dan in de rest van de bevolking; dit wordt toegeschreven aan het gebruik van ontstekingsremmende geneesmiddelen waaronder HCQ¹¹⁸
- HCQ is effectief om ernstige granulomateuze complicaties te behandelen in een patiënt met CGD (chronisch granulomateuze ziekte, een erfelijke afweerstoornis)⁹⁷
- HCQ werkt tegen te hoge bloedsuiker bij patiënten met diabetes mellitus type 2¹¹⁵
- en vergeet niet: HCQ is ook nog een middel tegen malaria !

Hydroxychloroquine en protonpompremmers

Protonpompremmers (bv. omeprazol) kan de werking op het immuunsysteem en tegen malaria verminderen door verandering van de pH (zuurgraad) in de lysosomen van de macrofagen.

Namazi (2009)¹⁵⁷

naast ook een aantal gunstige "bijwerkingen" (tabel 5.3).

HCQ bij het syndroom van Sjögren

HCQ kan bij het syndroom van Sjögren worden gebruikt voor ontstekingen van o.a. de speekselklieren, spieren, gewrichten, bloedvaten en zenuwen. Laboratoriumafwijkingen zoals een verhoogde BSE, anemie en een verhoogd serum IgG kunnen verbeteren. HCQ vermindert ook het risico op trombose door antifosfolipiden antistoffen, verlaagt het cholesterol en vermindert mogelijk het risico op de ontwikkeling van een non-Hodgkin lymfoom en andere kwaadaardige ziekten.

Symptomen waarvoor het kan worden gebruikt, ook al worden ze niet door ontstekingen veroorzaakt, zijn o.a. spier- en gewrichtspijn, griepig gevoel, koorts en moeheid.

Helaas zijn de bovengenoemde toepassingen niet gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek, maar vooral op klinische ervaring in veel centra in de wereld.

Studies over HCQ bij het syndroom van Sjögren

Er bestaat slechts één dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie over HCQ voor de behandeling van het syndroom van Sjögren. Dit was een tweejarige cross-over trial bij 19 patiënten uit twee centra.⁹³ Het enige wat statistisch significant was een verbetering van de hypergammaglobulinemia, bloedbezinkingssnelheid (BSE) en IgM-concentratie. Een zwak punt van deze studie is het kleine aantal patiënten waardoor gemakkelijk wél bestaande effecten statistisch niet significant zijn.

In een retrospectieve studie bij 50 Sjögrenpatiënten vond Fox⁵⁸ de volgende effecten van HCQ:

- aanhoudende verbetering van plaatselijke klachten (pijnlijke ogen, pijnlijke mond)
- verbetering van algemene ziekteverschijnselen (gewrichts- en spierpijn)
- een significante verbetering van de
- een significante verbetering van de BSE en IgG-spiegels

In een open studie over HCQ zag Tishler¹⁰⁶ na 12 maan-

Netvliesbeschadiging door hydroxychloroquine

Nieuwe gegevens tonen aan dat het risico op netvlies schade sterk stijgt naar 1% na 5-7 jaar gebruik of bij een totale dosis van 1000 gram hydroxychloroquine. Het risico neemt verder toe bij voortgezet gebruik.

Marmor et al (2011)¹⁷⁵

den een significante vermindering van tekenen van ontsteking van de speekselklieren en klinische effecten.

Bijwerkingen van HCQ

Bijwerkingen van HCQ zijn gewoonlijk mild en komen niet vaak voor. Het zijn vooral overgevoeligheidsreacties (huiduitslag, koorts), verhoogde gevoeligheid voor zonnebrand, pigmentveranderingen in de huid (bruine plekjes) en haaruitval (herstelt na stoppen). Zie tabel 5.3. Er worden nu een aantal zeldzame bijwerkingen besproken.

Opvlammen van (subklinische) ziekte

Psoriasis en myasthenia gravis zijn voorbeelden van ziekten met klachten die kunnen variëren van mild tot zeer ernstig. Daarnaast kan de ziekte aanwezig zijn zonder dat er klachten zijn, zgn. *subklinische* ziekte.

Psoriasis

Psoriasis wordt bijna altijd erger door HCQ maar verbetert weer na stoppen.

Myasthenia gravis

Een zeldzame bijwerking van HCQ is dubbelzien en/of (toename van) spierzwakte. Dit kan een aanwijzing zijn voor een nog niet herkende vorm van myasthenia gravis en moet worden gemeld aan de specialist (zie ook de hoofdstukken 2, 7 en 13).

Hart**Geleidingsstoornissen**

HCQ geeft geen geleidingsstoornissen van het hart,¹⁰¹ dit in tegenstelling tot chloroquine waarbij bundeltakblocks en (incomplete en complete) atrio-ventriculaire blocks zijn gezien.

HCQ en hartgeleiding

HCQ veroorzaakt, in tegenstelling tot chloroquine, geen geleidingsstoornissen van het hart.

Costedoat-Chalumeau et al (2007)¹⁰¹

Cardiomyopathie

Een extreem zeldzame bijwerking van HCQ is *cardiomyopathie*. Er zijn tot nu toe 13 gevallen door HCQ beschreven van deze afwijking aan de hartspier met ernstig functieverlies van het hart.¹¹⁹ Na stoppen van HCQ is herstel mogelijk maar de afloop kan ook fataal zijn. Een probleem bij de klinische beoordeling of HCQ verantwoordelijk is voor de cardiomyopathie is dat de ziekten waarvoor HCQ wordt gebruikt (bv. myocarditis, vasculitis, SLE, systemische sclerose), zelf ook cardiomyopathie kunnen geven. Verder kunnen veel geval-

len worden toegeschreven aan infecties, bv. met het Coxsackie B virus. HCQ-geassocieerde cardiomyopathie wordt gekenmerkt door vacuolen in de spiercel (te zien met de lichtmicroscop) alsmede myeline figuren en curvilineaire lichaampjes (zichtbaar met de electronenmicroscop).¹¹⁹

Onlangs werd een 64-jarige vrouw beschreven met SLE die al meer dan 10 jaar werd behandeld met prednison en HCQ.¹⁵⁶ Ze werd heel erg kortadempig bij inspanning. Een endomyocardiaal biopt liet bovengenoemde afwijkingen zien. HCQ werd gestopt

Tabel 5.4 Maximale dagdosis¹ van hydroxychloroquine (HCQ) afhankelijk van lengte en "Lean Body Mass" (LBM).² *Het is van het grootste belang dat deze dosis evenredig wordt verlaagd bij een verminderde nierfunctie (zie de tekst) en het echte gewicht in de berekening te gebruiken als dit minder is dan de LBM.*

Bv: een vrouw is 168 cm lang en weegt 51 kg. Dit gewicht (51 kg) is minder dan de LBM (60 kg) voor haar lengte; ga dan naar de regel met LBM van 51 kg in de kolom vrouw en lees af in de rechter kolom dat het maximale aantal tabletten 11 per week is en niet 13.

lengte (cm)	Lean Body Mass (kg)		maximale dagdosis HCQ (mg)		maximale aantal tabletten HCQ (200 mg) per week	
	man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw
	150	48	43	312	280	10
152	50	45	319	286	11	10
154	51	47	332	306	11	10
156	53	49	345	319	12	11
158	55	51	358	332	12	11
160	57	52	371	338	12	11
162	59	54	384	351	13	12
164	61	56	397	364	13	12
166	62	58	403	377	14	13
168	64	60	416	390	14	13
170	66	61	429	397	15	13
172	68	63	442	410	15	14
174	70	65	455	423	15	14
176	71	67	462	436	16	15
178	73	69	475	449	16	15
180	75	70	488	455	17	15
182	77	72	501	468	17	16
184	79	74	514	481	17	16
186	80	76	520	494	18	17
188	82	78	533	507	18	17
190	84	80	546	520	19	18

¹ na 3-6 maanden kan de dagdosis vaak worden teruggebracht tot 2/3 of 1/2 van de maximale dagdosis, afhankelijk van het effect van HCQ

² de Lean Body Mass (in kg) voor mannen is gelijk aan 50 plus 2.3 kg voor elke inch boven de 5 voet lengte; voor vrouwen 45.5 plus 2.3 kg voor elke inch boven de 5 voet lengte.

en de klachten waren 9 maanden later verdwenen. Bij follow-up bleek de linker systolische ventrikelfunctie normaal te zijn en een diastolische disfunctie graad 2/4. De wanddikte was normaal geworden.

Zwangerschap en borstvoeding

Meer dan 250 zwangerschappen van SLE-patiënten die HCQ gebruikten zijn onderzocht. Er bleek niet sprake te zijn van een groter aantal aangeboren afwijkingen of beschadiging van het netvlies of gehoor.

Gegevens over borstvoeding bij patiënten die HCQ gebruiken zijn zeldzaam. De hoeveelheid HCQ die kinderen via borstvoeding binnenkrijgen lijkt erg laag te zijn. De conclusie is dan ook dat HCQ bij zwangerschap en borstvoeding kan worden doorgebruikt door patiënten met SLE.^{102,103} Bij andere ziekten dan SLE kan het de voorkeur hebben om de HCQ te stoppen

Overdosering van HCQ komt nog steeds voor

Het belang HCQ te doseren op basis van de *lean body mass* wordt geïllustreerd door de studie van Payne e.a.¹⁶⁴ Ze bekeken de statussen van achtereenvolgende patiënten met HCQ-retinopathie in een universitair oogcentrum in de VS over een periode van 5 jaar (2004-2008). In totaal werden 7 patiënten gevonden met HCQ-retinopathie. Allen kregen 400 mg HCQ per dag maar zaten boven de aanbevolen grens van 6.5 mg/kg/dag. De gemiddelde dagelijkse dosis HCQ was 8.2 mg/kg/dag (spreiding: 6.8-13.6 mg/kg/dag). Aan de nierfunctie werd helemaal voorbijgegaan!

Payne JF et al (2010)¹⁶⁴

Maculopathie en HCQ

Aanbevelingen in de literatuur over het verband tussen dosis en risico op maculopathie zijn niet eensluidend. Dit geldt ook voor de testen om een maculopathie door chloroquines (CQ-maculopathie) vroegtijdig op te sporen.

Een consensusbijeenkomst van de *Canadian Rheumatology Association* over hydroxychloroquine in 2000 geeft een aantal aanbevelingen.¹⁰⁵

1. doseer HCQ niet hoger dan 6,5 mg/kg/dag (chloroquine: niet hoger dan 3,0 mg/kg/dag); gewicht is hier de *lean body mass* (LBM) omdat HCQ niet in vetweefsel wordt opgenomen; verminder de dosis evenredig aan de evt. vermindering van de *nierfunctie*; zie tabel 5.4

2. oogcontrole tevoren is niet nodig omdat:
- er nooit afwijkingen zijn beschreven bij een gebruik van HCQ korter dan 9 maanden;
- veel patiënten HCQ binnen een jaar stoppen;
- er zijn oogafwijkingen waarbij HCQ niet mag worden gebruikt

3. ondanks 2) wordt geadviseerd in het eerste jaar van gebruik

een oogcontrole te doen
4. als de in 1) aanbevolen maximale dosis is overschreden is de volgende controle na 1 jaar, anders na 5 jaar;
5. na 5 jaar HCQ te hebben gebruikt wordt jaarlijkse controle voor iedereen aanbevolen; een aanbeveling van de *American Academy of Ophthalmology* (AAO) vindt dit laatste onnodig streng;⁶²

In 2011 werd een update van de aanbevelingen van de AAO^{175, 176} gepubliceerd. Hun conclusies zijn:

1. het risico op netvliesbeschadiging neemt sterk toe tot 1% na 5-7 jaar gebruik of een cumulatieve dosis van 1000 gr; bij langer gebruik neemt de kans verder toe tot mogelijk een paar procent na 15-20 jaar;
2. een oogonderzoek vòòr het starten van HCQ wordt aanbevolen ter vergelijking met latere onderzoeken en om een bestaande maculopathie uit te sluiten (zou contra-indicatie kunnen zijn);
3. jaarlijkse controle wordt aanbevolen na 5 jaar, of bij personen waarbij 400 mg/dag

door een lage LBM een hoge dosis is;
4. als screeningstest wordt naast de automatische 10-2 gezichtsveldtest minstens één objectieve test aanbevolen zoals het multifocale electroretinogram (mfERG), spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) of fundus autofluorescentie (FAF).
5. men gaat uit van een standaarddosis van 400 mg HCQ per dag; bij kleine personen adviseert men de 6,5 mg per kg LBM per dag toe te passen; ook wijst men op verminderde klaring van HCQ bij gestoorde lever- en/of nierfunctie.

De volgende testen zijn om verschillende redenen niet geschikt als screeningstest op CQ-maculopathie:¹⁷⁷

- kleuren zien
- Amsler grid
- fundusfotografie
- fluoresceïne-angiografie
- full field electroretinogram
- time-domain optical coherence tomography

om die in de regel niet opvlammen na stoppen bij zwangerschap.

Gehoorsafwijkingen

Gehoorsveranderingen zijn bij drie patiënten toegeschreven aan HCQ.^{120,121} Het is bekend dat chloroquinen ophopen en selectief binden aan melanocyten. Er wordt aangenomen dat gehoorsbeschadiging op een vergelijkbaar mechanisme berust in het binnendoor door langdurige blootstelling en hoge cumulatieve dosis.¹²²

Ogen

Wazig zien

De eerste paar dagen van de behandeling met HCQ kan men wat last hebben van wazig zien. Dit is onschuldig en heeft niets te maken met het netvlies. Als de dosis de eerste week wordt gehalveerd (meestal 200 mg per dag) verdwijnt het meestal.⁶²

Maculopathie

De belangrijkste bijwerking bij lang gebruik van HCQ is *maculopathie*. Maculopathie door HCQ is a dubbelzijdige afwijking van het netvlies met defecten in de gezichtsvelden. Bij vroegtijdige diagnose en stoppen van de HCQ herstelt het of gaat het niet verder. Het risico op maculopathie is bij HCQ veel kleiner dan bij chloroquine.¹⁰⁸ Door relatief lage doseringen te gebruiken en rekening te houden met *lean body mass* en nierfunctie kan het risico op maculopathie door HCQ aanzienlijk worden verkleind (zie verder).

Interacties van HCQ met andere geneesmiddelen

HCQ kan worden gecombineerd met bijna alle geneesmiddelen. Relevante interacties bestaan met digoxine en protonpompremmers.

HCQ kan de plasmaconcentratie van *digoxine*, een middel dat wordt gebruikt bij hartfalen, verhogen.

De *protonpompremmers* (bv. omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol en rabeprazol) onderdrukken de maagzuurproductie door remming van het enzym H⁺/K⁺ ATP-ase op de pariëtale cellen. HCQ hoopt op in de zure omgeving van de lysosomen in macrofagen en verhoogt aldaar de pH. Het gevolg is dat macrofagen minder goed antigenen kunnen bewerken. Protonpompremmers deze werking van HCQ remmen en/of de ophoping van HCQ op de plaats waar het werkt verhinderen door de hogere lysosomale pH en zodoende een ongunstig effect hebben op de werking van HCQ op het immuunsysteem en tegen malaria.¹⁵⁷

Purinen

De purinen *adenine* en *guanine* zijn samen met de pyrimidinen *thymine* en *cytosine* de bouwstenen van DNA. In RNA zit tegenover adenine niet thymine maar *uracil*. Purinen zijn ook essentiële componenten van andere belangrijke biomoleculen zoals ATP en NADH.

Azathioprine

Azathioprine (Imuran®), op de markt sedert 1963, behoort tot de purine-analogen die de synthese van DNA en RNA beïnvloeden. De gevolgen zijn een afname van het aantal circulerende lymfocyten en remming van de antistofvorming.

Bekende neveneffecten zijn een dosisafhankelijke leukopenie (teweing witte bloedcellen) en maagdarmklachten zoals misselijkheid, braken en diarree.

Tot doseringen van ong. 2 mgh/kg lichaamsgewicht wordt het als een tamelijk veilig geneesmiddel beschouwd. Bij veel ziekten wordt het ook tijdens zwangerschap doorgebruikt.

Potentieel fatale interacties zijn mogelijk met allopurinol, dat wordt gebruikt bij o.a. jicht.

In het verleden is het in hogere dosis gebruikt als afweer onderdrukkend middel bij orgaantransplantaties. Tegenwoordig wordt het voornamelijk gebruikt voor auto-immuunziekten zoals SLE, ziekte van Behçet's en de ziekte van Crohn.

Azathioprine bij het syndroom van Sjögren

Price¹⁴⁵ behandelde in een dubbelblinde placebo-gecontroleerde trial van 6 maanden 25 patiënten met het (primaire) syndroom van Sjögren met een lage dosis (1 mg/kg/dag) azathioprine. Ze vonden geen significante verandering in klinische, serologische en histologische tekenen van ziekte-activiteit.

Individuele gevallen zijn gepubliceerd van gunstige effecten van 2 mg/kg/dag azathioprine met corticosteroiden bij ernstige betrokkenheid van het centraal-zenuwstelsel, longen (interstitiële afwijkingen), nieren (interstitiële nefritis) en lever (auto-immuunhepatitis).

Methotrexaat

Methotrexaat (MTX) is een analogon van foliumzuur. MTX werkt door de remming van een enzym dat foliumzuur reduceert waardoor de synthese van verschillende purine-metabolieten stopt en ook de eiwitsynthese wordt geremd. Voor de behandeling van kanker worden hoge doseringen gebruikt terwijl

lage doseringen vooral voor de behandeling van reumatoïde artritis worden gebruikt. Lage doseringen verlagen vooral de immunoglobulinespiegels en hebben weinig effect op T-lymfocyten.

Skopouli¹⁵⁹ deed een open 1-jarige pilotstudie met MTX (0,2 mg/kg lichaamsgewicht per week) bij 17 patiënten met het syndroom van Sjögren. Het resultaat werd beoordeeld aan de hand van klinische en laboratoriumgegevens. De belangrijkste subjectieve symptomen (droge mond en ogen) en de frequentie van parotisvergrotingen, droge hoest en purpura verbeterden. Er werd evenwel geen verbetering gezien in de objectieve parameters van droge ogen en droge mond. Bij 7 patiënten (41%) werd de dosering verlaagd i.v.m. aanhoudende asymptomatische verhoging van de levertransaminasen. Skopouli concludeerde dat wekelijks MTX een aanvaardbare vorm van behandeling is voor Sjögrenpatiënten en dat dubbelblinde trials nodig zijn om de waarde van MTX-behandeling te onderbouwen. Dit werd gezegd in 1995 en 17 jaar later zijn deze trials nog niet uitgevoerd.

Ciclosporine

Ciclosporine A (Neoral®) is afkomstig van een schimmel. Het werd gebruikt voor orgaantransplantaties en thans voor vele auto-immuunziekten. Ciclosporine A (CiA) remt het calcineurine in de cel en daarmee de transcriptie van cytokinen-genen (bv. IL-2) in de kern van geactiveerde T-lymfocyten.

De belangrijkste bijwerking is nierschade die dosisafhankelijk en herstelbaar is. Andere bijwerkingen zijn hoge bloeddruk, hirsutisme (overmatige lichaamsbehaarings) en zwelling van het tandvlees. CiA heeft belangrijke interacties met veel geneesmiddelen (bv. anti-schimmelmiddelen, calciumkanaal-antagonisten, ACE-remmers, statinen) en ook met grapefruitsap (verhoging van CiA-concentratie).

Bij het overgrote deel van de patiënten is CiA - in een dosis niet hoger dan 4 mg/kg/dag en met controle van de nierfunctie en bloeddruk - een veilig en effectief geneesmiddel voor ziekten zoals psoriasis, ziekte van Behçet, subacute cutane LE en uveïtis.

Grapefruitsap en ciclosporine

Het gebruik van grapefruitsap kan de concentratie van ciclosporine sterk verhogen. Ook andere geneesmiddelen kunnen anders worden omgezet in het lichaam. Het is daarom verstandig om geen grapefruitsap te drinken als men geneesmiddelen gebruikt. Een enkele grapefruit kan waarschijnlijk geen kwaad.

Ciclosporine bij het syndroom van Sjögren

Drosos¹⁶⁰ deed onderzoek met CiA bij 20 patiënten met het syndroom van Sjögren. De dosis van CiA en placebo was 5 mg/kg/dag. De klacht van droge mond verbeterde bij patiënten die CiA kregen in vergelijking met hen die placebo kregen. Ook klachten en terugkerende parotiszwellingen verbeterden echter niet. Ook de Schirmer test en gestimuleerde speekselvloed verbeterden niet. Bij de patiënten die met CiA werden behandeld veranderden de weefselbiopten niet. De biopten van de patiënten die met placebo werden behandeld verslechterden daarentegen. Laboratoriumparameters lieten in beide groepen geen verandering zien. De enige klinische bijwerking in de CiA-groep was toename van de lichaamsbehaarings. Deze studie is in 1986 gepubliceerd en er zijn tot op heden geen andere studies gepubliceerd over CiA bij het syndroom van Sjögren.

Mycofenolaat en mofetil

Mycofenolaat is afkomstig van de schimmel *Penicillium stoloniferum*. Het remt het enzym inosine-monofosfaat dehydrogenase dat de snelheid regelt waarmee guanine-monofosfaat wordt aangemaakt (in de de novo pathway van de purinesynthese), essentieel voor de proliferatie van B en T-lymfocyten.

Mycofenolaten worden in toenemende mate gebruikt om afstoting na orgaantransplantatie te voorkómen en ook voor immunologische gemedieerde ziekten.

Mycofenolaten bij het syndroom van Sjögren

Het effect van 1440 mg mycofenolaatnatrium (Myfortic®, MPS) per dag gedurende 6 maanden is in een open-label studie bestudeerd bij 11 patiënten met het syndroom van Sjögren die met andere immunosuppressieve middelen niet verbeterden.⁷⁸ MPS gaf verbetering van droogteklachten van de ogen en verminderde de behoefte aan kunsttranen. Er waren geen veranderingen in objectieve parameters voor droogte van de ogen en mond, hoewel bij twee patiënten met kortbestaande ziekte een duidelijke verbetering optrad in de klierfunctie. Behandeling met MPS gaf een afname van de hypergammaglobulinemie en titer van reumafactoren en een toename van de complementspiegels en aantal witte bloedcellen.

In een kleine open studie bij patiënten met interstitiële longziekten bij verschillende systemische auto-immuunziekten bleek MPS veilig te zijn en goed te worden verdragen. De hoeveelheid prednison die nodig was om verergering van symptomen of de ziekte te voorkómen, kon worden teruggebracht van gemiddeld

TNF-gerichte therapie bij bestaande auto-immuuziekten

Het gebruik van anti-TNF behandeling bij patiënten met auto-immuunziekten zoals SLE, moet met zorgvuldigheid te gebeuren, vooral als er betrokkenheid is van de nieren, longen of zenuwstelsel. Bij patiënten met interstitiële longafwijkingen moet geen anti-TNF behandeling worden gebruikt.

Ramos Casals M et al (2007)¹¹⁴

58 naar 1,4 mg per dag. De onderzoekers concludeerden dat MPS minder schadelijk en potentieel effectiever was dan cyclofosfamide.¹⁵⁴ Verder onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van MPS bij het syndroom van Sjögren is nodig bij grotere aantallen patiënten.

Cyclofosfamide

Cyclofosfamide (Endoxan®) is een alkylerende stikstofmosterdverbinding. Het wordt gebruikt voor de behandeling van verschillende vormen van kanker, sommige auto-immuunziekten (bv. SLE) en ernstige systemische vasculitis (bv. ziekte van Wegener, polyarteritis nodosa). Het is een belangrijk geneesmiddel met unieke eigenschappen om ernstige uitingen van deze ziekten te behandelen, maar het heeft ook belangrijke schadelijke bijwerkingen, zelfs bij de relatief lage doseringen (1-2 mg/kg/dag) die voor auto-immuunziekten en vasculitiden worden gebruikt. Voorbeelden zijn haarverlies, onderdrukking van het beenmerg, steriliteit, hemorrhagische cystitis, lymfomen, huidkanker en infecties. Door deze ernstige bijwerkingen wordt cyclofosfamide (CyF) alleen gebruikt voor levensbedreigende ziekten en/of complicaties en bewezen effectiviteit.

Cyclofosfamide bij het syndroom van Sjögren

Er zijn geen studies gedaan met CyF voor behandeling van het syndroom van Sjögren omdat CyF hiervoor in

Serumziekte

Geneesmiddelen die lichaamsvreemde delen van antistoffen (bv. van een muis) bevatten zoals bv. infliximab en rituximab, kunnen antistofvorming daartegen opwekken. Deze *serumziekte* reactie is de achtergrond van sommige van de bijwerkingen. De antistoffen tegen deze muizenfragmenten kunnen het geneesmiddel ook onwerkzaam maken. Deze geneesmiddelen worden daarom gecombineerd met bv. prednisolon of methotrexaat om de antistofvorming te voorkómen.

het algemeen te gevaarlijk is. Er zijn gevallen beschreven van de effectiviteit van CyF bij zeer ernstige complicaties van het syndroom van Sjögren (bv. interstitiële longziekte, agressieve MALT-lymfomen, myelopathie, neuropathie van hersenzenuwen en ernstige vormen van glomerulonefritis). Voor sommige indicaties wordt CyF 1x per maand per infuus intraveneus gegeven.

CyF moet alleen worden gebruikt voor het syndroom van Sjögren bij levensbedreigende complicaties waarvoor geen andere behandelingen zijn.

BEHANDELINGEN GERICHT OP CYTOKINEN EN CYTOKINE-RECEPTOREN**Anti-TNF-behandelingen**

Infliximab (Remicade®), etanercept (Enbrel®) and adalimumab (Humira®) remmen het effect van TNF- α , een cytokine dat een belangrijke rol speelt bij het tot stand brengen van ontsteking bij vnl. door T lymfocyten veroorzaakte beschadiging. Behandelingen die zijn gericht op TNF- α worden toegepast bij vele reumatische en auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis (RA), spondylitis ankylopoetica, ziekte van Crohn, sarcoidose en psoriasis. De prognose en kwaliteit van het leven voor deze patiënten is hierdoor enorm verbeterd. Er blijven echter zorgen bestaan over het ernstige en onverwachte karakter van enkele van de zeldzame bijwerkingen die bij deze drie geneesmiddelen kunnen vóorkomen.

Infliximab

Infliximab (Remicade®) is een fusie-antistof (van muis en mens) tegen TNF- α . Het is niet werkzaam gebleken in een multi-centre dubbelblind gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bij 103 patiënten met een actief syndroom van Sjögren.⁷⁹ De patiënten kregen een infliximab-infuus (5 mg/kg) of placebo in week 0, 2, en 6 en werden 22 weken gevolgd.

Etanercept

Etanercept (Enbrel®) is een humaan fusie-eiwit bestaande uit het extracellulaire ligand-bindende deel van de humane TNF receptor en het Fc-deel van humaan IgG₁. In een 12-weken durende dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bij 14 patiënten met het syndroom van Sjögren in elke groep, bleek 25 mg twee keer per week klinisch onwerkzaam.⁸⁰

In een recente studie werd gevonden dat de focusscore onafhankelijk was van de circulerende TNF- α concentratie. Behandeling met etanercept gaf

Chimeren of fusie-eiwitten

Chimeren of fusie-eiwitten zijn eiwitten die worden gemaakt door de combinatie van twee of meer genen die oorspronkelijk voor aparte eiwitten codeerden. Translatie van dit fusie-gen resulteert in een enkel polypeptide met functionele eigenschappen van elk van de oorspronkelijke eiwitten. Recombinant fusie-eiwitten worden kunstmatig gemaakt door recombinant DNA technologie.

geen verbetering van de tekenen van immunologische activatie, subpopulaties van lymfocyten en afwijkende cytokinenprofielen. Merkwaardigerwijze waren de concentraties van circulerend TNF- α significant hoger geworden na behandeling.¹²⁵

Adalimumab

Adalimumab (Humira®) is een volledig humane monoklonale antistof. Er zijn geen studies bekend over het effect van adalimumab bij het syndroom van Sjögren. Gezien de onwerkzaamheid van etanercept en infliximab is de verwachting dat adalimumab eveneens onwerkzaam zal zijn.

Bijwerkingen van anti-TNF-behandeling*Infecties*

Infecties behoren tot de mogelijke bijwerkingen van anti-TNF-behandeling. Voorbeelden zijn activatie van tuberculose, histoplasmose, coccidioidomycose, blastomycos en andere opportunistische infecties. Bij sommige patiënten werd histoplasmose aanvankelijk niet herkend en de antischimmelbehandeling vertraagd. Een aantal patiënten zijn overleden door de histoplasmose. Er zijn ook sterfgevallen gemeld door coccidioidomycose and blastomycose.

De Amerikaanse FDA (Food and Drug Administration) heeft er voor gewaarschuwd dat bij patiënten die anti-TNF behandeling krijgen en tekenen vertonen zoals koorts, malaise, vermagering, zweten, hoesten, kortademigheid en/of longinfiltraten of andere algemene ziekteverschijnselen met of zonder bijkomende shock, zorgverleners er op moeten letten of de patiënten leven in of hebben gereisd naar gebieden met endemische mycosen.

Kwaadaardige ziekten en hartvaatafwijkingen

Er is een verhoogd risico gevonden op kanker, lymfomen en hart- en vaatziekten.

Auto-immuunziekten

Er is een toenemend aantal meldingen van de ontwikkeling van auto-immuunprocessen door anti-TNF-behandelingen, variërend van asymptomatische immunologische veranderingen tot levensbedreigende systemische auto-immuunziekten.¹¹³

Een literatuuronderzoek door Ramos-Casals identificeerde 226 gevallen van auto-immuunziekten (113 met vasculitis, 92 met SLE, 24 met interstitiële longziekte, 4 met andere ziekten) door anti-TNF-behandeling.¹¹⁴ Deze behandeling werd gegeven voor reumatoïde artritis (187), ziekte van Crohn (17), spondylitis ankylopoetica (7), artritis door psoriasis (6), juveniele RA (5) en andere ziekten (3). The anti-TNF behandeling bestond bij 105 patiënten uit infliximab, bij 96 uit etanercept, bij 21 uit adalimumab en bij 3 uit andere anti-TNF-middelen.

Bij de patiënten met vasculitis was dit het vaakst leukocytoclastische vasculitis met purpura als de meest voorkomende huisafwijking. Een kwart van de patiënten met vasculitis door anti-TNF had ook verschijnselen buiten de huid.

Interstitiële longziekten hadden twee bijzondere kenmerken: de slechte prognose ondanks stoppen van de anti-TNF-behandeling en de mogelijk versterkende rol van methotrexaat.

Patiënten met al bestaande auto-immuunziekten zoals SLE of vasculitis moeten bij anti-TNF-behandeling met speciale aandacht worden gecontroleerd. Dit geldt met name als afwijkingen zijn van de nieren, longen of zenuwstelsel. Anti-TNF behandeling moet niet worden gebruikt bij patiënten met bestaande interstitiële longafwijkingen.¹¹⁴

Conclusies over op TNF-gerichte behandeling

Meer dan een miljoen patiënten zijn ondertussen behandeld met de 3 beschikbare anti-TNF-middelen voor diverse ziekten. Op TNF gerichte behandelingen zijn zeer effectief gebleken voor de behandeling van typische ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, ziekte van Crohn en psoriasis. Helaas werken ze niet bij SLE en het syndroom van Sjögren.

Het gebruik van anti-TNF-middelen kan leiden tot de ontwikkeling van auto-immuunziekten zoals vasculitis van de huid, lupus-like syndromen, SLE en interstitiële longziekten. Bij patiënten met bestaande auto-immuunziekten zoals SLE, moet anti-TNF behandeling met grote voorzorgen worden omringd, in het bijzonder als er sprake is van afwijkingen van de nieren, longen of zenuwstelsel. Anti-TNF moet niet worden gebruikt bij patiënten met bestaande interstitiële longafwijkingen.¹¹⁴

Zumab

De toevoeging -zumab houdt in dat het geneesmiddel een recombinant gehumaniseerd monoklonale antistof is.

beelden zijn auto-immuun hemolytische anemie, pure red cell aplasia, idiopathische trombocytopenie purpura, Evans syndrome, vasculitis, multiple sclerosis, pemphigus, pemphigoid, diabetes mellitus type 1, SLE, en Sjögren's syndroom.

BIOLOGICALS GERICHT OP IL-6**Tocilizumab (atlizumab)**

Tocilizumab (atlizumab) is een gehumaniseerde antistof tegen de interleukine-6 receptor (IL-6R) en wordt gebruikt als een immunosuppressief middel bij m.n. de behandeling van reumatoïde artritis. IL-6 is een cytokine dat een belangrijke rol speelt in het immuunsysteem en het is betrokken bij de pathogenese van veel ziekten, zoals auto-immuunziekten, multipel myeloom en prostaatkanker.

Er zijn tot nu toe (augustus 2012) geen gegevens over de toepassing van dit middel bij het syndroom van Sjögren.

Studies bij patiënten met het syndroom van Sjögren

Een kleine open studie⁸¹ en diverse case reports⁸²⁻⁹¹ zijn veelbelovend en suggereren dat rituximab effectief kan zijn bij Sjögrenpatiënten met een non-Hodgkin lymfoom en bij hen met ernstige complicaties die niet op andere behandelingen reageren zoals bv. ernstige trombopenie (tekort aan bloedplaatjes).

Yamout⁸⁹ beschreef een 47-jarige vrouw met het syndroom van Sjögren en ernstige zwakte van haar benen door myelitis (ontsteking van het ruggemerg). Ze was eerst behandeld met corticosteroiden en intraveneuze cyclofosfamide. Ze verbeterde hierop aanzienlijk maar ging daarna weer achteruit. De patiënte reageerde binnen een paar dagen op een wekelijkse dosis van rituximab (375 mg/m²) gedurende 4 weken. De verbetering hield minstens 8 maanden aan na haar laatste dosis.

Een kleine dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie heeft aangetoond dat twee infusen met 1 gram rituximab (met orale of intraveneuze corticosteroiden om serumziekte te voorkomen) moeheid en sociaal functioneren significant verbeterde na 6 maanden.⁹²

De verdwijning van B lymfocyten in het bloed is 5 weken na het begin van de behandeling compleet. Bij de 36^e week zijn de B cellen weer terug, hoewel het aantal bij sommige patiënten nog laag is. De gestimuleerde speekselflow was significant verbeterd in week 12 en na een langzame afname weer net boven de uitgangswaarde in week 48. Op vergelijkbare wijze was er een significante verbetering van de meeste VAS (visual analogue scale) scores voor droge mond en de meeste

BIOLOGICALS GERICHT OP B LYMFOCYTEN**Rituximab**

Rituximab (Mabthera[®]) is a muis-mens chimere antistof tegen het CD20 antigeen. CD20 is een eiwit op de oppervlakte van normale B lymfocyten en op de cellen van bijna alle non-Hodgkin lymfomen. B cellen worden door het immuunsysteem gedood na binding van rituximab aan het CD20 antigeen op de cellen. Rituximab is werkzaam gebleken bij de behandeling van kwaadaardige ziekten van B lymfocyten (B cel leukemie, B cel lymfoom) en van reumatoïde artritis.

Het bewijs voor de effectiviteit bij vele auto-immuunziekten is nog beperkt maar veelbelovend. Voor-

Progressieve multifocale leukencephalopathie (PML)

Progressieve multifocale leukencephalopathie (PML) is een zeldzame, progressief verlopende demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel die meestal overlijden of ernstige invaliditeit tot gevolg heeft.¹²⁴ PML wordt veroorzaakt door activatie van het JC-virus. Dit komt bij meer dan 80 % van gezonde volwassenen voor maar doet normaal verder niets. Bij patiënten met een sterk gestoorde afweer, bv. aids-patiënten, kankerpatiënten, transplantatiepatiënten en patiënten met autoimmuunziekten zoals SLE, wordt het virus geactiveerd en veroorzaakt het de dood van oligodendrocyten met demyelinisatie in het centrale zenuwstelsel als gevolg.

Nieuwe *biologicals* (zie de tekst) zoals natalizumab voor multipole scleroses en rituximab voor lymfomen en SLE zijn in verband gebracht met de ontwikkeling van PML. Niet alle biologicals geven echter een verhoogd risico op PML. Tot nu toe zijn er geen zekere gevallen gerapporteerd van PML door op TNF gerichte biologicals.

Twee patiënten met SLE die werden behandeld met immunosuppressie en rituximab ontwikkelden PML. De fabrikant schatte dat er op dat moment 10.000 SLE-patiënten met rituximab waren behandeld. Er zijn ook meer dan 40 gevallen van PML beschreven van patiënten met reumatische ziekten, waaronder 26 met SLE, die immunosuppressieve behandeling kregen maar geen rituximab.

domeinen van de MFI (Multidimensional Fatigue Inventory, zie hoofdstuk 6), gevolgd door een geleidelijke verslechtering tot ongeveer het uitgangsniveau.¹⁵⁰

Herhaling van de behandeling had ook een significant effect op B-lymfocyten, sterkte van de IgM reumafactor en gestimuleerde speekselvloed, gelijk aan het effect bij de eerste behandeling. De VAS-scores voor droge mond, MFI-scores voor algemene moeheid en de SF-36-scores voor lichamelijk functioneren verbeterden ook significant.¹⁵⁰

De gegevens suggereren dat rituximab gedurende minstens 6-9 maanden effectief is bij patiënten met het (primaire) syndroom van Sjögren voor actieve ziekte alsmede voor klachten en objectieve symptomen. Herbehandeling geeft opnieuw een goede reactie.

Bijwerkingen

Milde bijwerkingen komen vaak voor zoals koorts, rillingen, gewrichtspijn, hoge bloeddruk en infecties. Serumziekte-achtige klachten (purpura, artralgie, myalgia) komen eveneens vaak voor maar kunnen worden voorkómen als een hogere dosis corticosteroiden wordt gegeven tijdens de behandeling.¹⁵⁰

Ernstige of fatale bijwerkingen zijn zeldzaam. Het gaat dan om ernstige reacties van de slijmvliezen en huid, progressieve multifocale leuko-encephalopathie (PML, zie kader), hepatitis B reactivatie met fulminante hepatitis, andere virale infecties, cardiovasculaire stoornissen, nierbeschadiging en afsluiting en perforatie van de darmen. Bijna tweederde van de gevallen van PML bij auto-immuunziekten betrof patiënten met SLE. Meer dan 40% van de gevallen van PML bij SLE gebeurde bij patiënten met minimale immunosuppressie wat suggereert dat SLE zelf een factor is bij het ontstaan van PML.¹²³ Het voorkómen van PML door reactivatie van het JC-virus die 18 maanden na de laatste dosis rituximab tot de dood leidde van een patiënt met gecompliceerde RA, heeft ertoe geleid dat de FDA hiervoor een waarschuwing in de bijsluiting heeft opgenomen.

Epratuzumab

Epratuzumab is een recombinant gehumaniseerd anti-CD22 monoklonale antistof. CD22 is een glycoproteïne op het oppervlak van rijpe B-lymfocyten en op vele type kwaadaardige B-cellen. Het lijkt erop dat epratuzumab vooral werkt door veranderingen in de B-cellen en niet door ze te laten verdwijnen.

Steinfeld¹⁴⁸ onderzocht de effectiviteit van epratuzumab in een open studie bij patiënten met een actief syndroom van Sjögren. 16 patiënten kregen 4 infuzen met 360 mg/m² epratuzumab per 2 weken gedurende

6 maanden. Na 6 en 32 weken was er bij resp. 53% en 67% een klinische verbetering. Volgens de auteur is epratuzumab een veelbelovende behandeling maar zijn verdere studies nodig. Van deze studie werd in 2006 een samenvatting gepubliceerd en tot de dag van vandaag (augustus 2012) zijn er geen andere studies gepubliceerd.

Belimumab

Belimumab is een volledig humaan IgG₁ antistof tegen BAFF (B Cell Activating Factor) of BlyS (B Lymfocyten Stimulator eiwit). BlyS/BAFF behoort tot de TNF-familie en draagt bij aan de rijping en overleving van B-lymfocyten. BlyS/BAFF speelt mogelijk een rol in de pathogenese van auto-immuunziekten en kwaadaardige ziekten van B-lymfocyten. Belimumab werd ontwikkeld om de effecten van BlyS/BAFF tegen te gaan.¹²⁶ BlyS/BAFF wordt gemaakt in een vorm die aan celmembranen is gebonden en ook in een oplosbare vorm door myeloïde, dendritische en sommige T-cellen.

Belimumab werd goed verdragen in studies over de behandeling van RA (24 weken) en SLE (3 jaar). Het verminderde significant de sterkte van de reumafactor en in lichte mate de symptomen van RA, m.n. in de groep het actieve ziekte, positieve reumafactor en die niet eerder anti-TNF-behandeling had gehad. Ook bij SLE verminderde het de symptomen en de sterkte van de anti-dsDNA antistoffen.

Recente studies melden een sterkere expressie van BlyS/BAFF bij patiënten met het syndroom van Sjögren. Anti-BlyS/BAFF zou dus een veelbelovende behandeling kunnen zijn voor het syndroom van Sjögren.¹²⁷ Dit was een conclusie in 2007 en tot op de dag van vandaag (augustus 2012) zijn er geen trials gepubliceerd.

OP T LYMFOCYTEN GERICHTE BEHANDELING

Abatacept

Abatacept (Orencia®) is een fusie-eiwit van een immunoglobuline en het buiten de cel gelegen deel van CTLA-4, een molecuul dat B7 kan binden. Het is in de VS toegelaten voor de behandeling van reumatoïde artritis als er een onvoldoende reactie op anti-TNF- α behandeling.

De activatie van T-lymfocyten vereist twee signalen: binding van de T-cel receptor aan het antigeen-MHC-complex op de antigeenpresenterende cel (APC) en een co-stimulator signaal afkomstig van de binding van de CD28 van de T-cel aan het B7-eiwit op de APC.

Abatacept werkt door binding aan het B7-eiwit op APC's waardoor de laatste geen co-stimulator signaal

kan afgeven en zodoende volledige activatie van T cellen verhindert.

Efalizumab

Efalizumab was ontwikkeld voor de behandeling van psoriasis. Het bindt aan de CD11a subunit van het LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1) en werkt immunosuppressief. Het wordt 1x per week subcutaan ingespoten. Het verhindert de migratie van witte bloedcellen uit de bloedbaan naar de weefsels. Bekende bijwerkingen zijn bacteriële sepsis, virale meningitis, invasieve schimmelziekte en PML (zie terug). Er zijn vier gevallen van PML gerapporteerd bij patiënten psoriasis vulgaris, een incidentie van ong. 1 op 500 behandelde patiënten. Het is van de markt gehaald.

Alefacept

Alefacept (Amevive®) is een fusie-eiwit bestaande uit een combinatie van een stuk van een antistof en een eiwit dat de groei van T lymfocyten blokkeert. Alefacept wordt gebruikt bij matige tot ernstige psoriasis met plaque-vorming. Er lopen ook studies bij T cellymfoom van de huid en bij T cel non-Hodgkin lymfoom.

Alefacept remt de activatie van CD4⁺ and CD8⁺ T cellen via CD2 op de T celmembraan waardoor de co-stimulerende werking van de LFA-3/CD2 interactie wordt geblokkeerd. Het bewerkstelligt ook apoptose van memory-effector T lymfocyten. In verband met zorgen over de veiligheid is er nog geen toestemming voor gebruik in Europa.

Literatuur

1. Tishler M, Paran D, Yaron M. Allergic disorders in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1998;27:166.
2. Anttonen JA, Markula KP, Pertovaara MI, et al. Adverse drug reactions in Sjögren's syndrome. Frequent allergic reactions and a specific trimethoprim-associated systemic reaction. *Scand J Rheumatol* 1999;28:157.
3. Fox PC. Systemic therapy of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1987;66 Spec No:689.
4. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:28.
5. Fox RI, Konttinen Y, Fisher A. Use of muscarinic agonists in the treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol* 2001;101:249.
6. Iga Y, Arisawa H, Ogane N, et al. (+/-)-cis-2-methylspiro[1,3-oxathiolane-5,3'-quinuclidine] hydrochloride, hemihydrate (SNI-2011, cevimeline hydrochloride) induces saliva and tear secretions in rats and mice: the role of muscarinic acetylcholine receptors. *Jpn J Pharmacol* 1998;78:373.
7. Fife RS, Chase WF, Dore RK, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1293-300.
8. Avisar R, Savir H, Machtey I, et al. Clinical trial of bromhexine in Sjögren's syndrome. *Ann Ophthalmol* 1981;13:971.
9. Frost-Larsen K, Isager H, Manthorpe R. Sjögren's syndrome treated with bromhexine: a randomised clinical study. *Br Med J* 1978;1(6127):1579.
10. Manthorpe R, Frost-Larsen K, Hoj L, et al. Bromhexine treatment of Sjögren's syndrome: effect on lacrimal and salivary secretion, and on proteins in tear fluid and saliva. *Scand J Rheumatol* 1981;10:177.
11. Walters MT, Rubin CE, Keightley SJ, et al. A double-blind, cross-over, study of oral N-acetylcysteine in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:253.
12. Hernandez YL, Daniels TE. Oral candidiasis in Sjögren's syndrome: prevalence, clinical correlations, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;68:324.
13. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, et al. Oral candidiasis and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:911.
14. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J* 2002;78:455.
15. Ghannoum MA, Elewski B. Successful treatment of fluconazole resistant oropharyngeal candidiasis by a combination of fluconazole and terbinafine. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:921.
16. Rhodus NL, Liljemark W, Bloomquist C, et al. *Candida albicans* levels in patients with Sjögren's syndrome before and after long term use of pilocarpine hydrochloride: a pilot study. *Quintessence Int* 1998;29:705.
17. Kelly CA, Foster H, Pal B, et al. Primary Sjögren's syndrome in north east England - a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1991;30:437.
18. Valesini G, Priori R, Borsetti A, et al. Clinical serological correlations in the evaluation of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:197-202.
19. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis* 1999;58:253.
20. Vlachoyiannopoulos PG. Therapy of Sjögren's syndrome. New aspects and future directions. *Ann Med Interne (Paris)* 1998;149:49.
21. Ponge T, Mussini JM, Ponge A, et al. [Primary Gougerot-Sjögren syndrome with necrotizing polymyositis: favorable effect of hydroxychloroquine]. *Rev Neurol (Paris)* 1987;143:7.
22. Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:617.
23. Baruch HH, Firooznia H, Sackler JP, et al. Pulmonary disorders associated with Sjögren's syndrome. *Rev Interam Radiol* 1977;2:77.
24. Quismorio FP, Jr. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:424.
25. Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MB, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976;70:354.
26. Strimlan CV, Rosenow EC, 3rd, Weiland LH, et al. Lymphocytic interstitial pneumonitis. Review of 13 cases. *Ann Intern Med* 1978;88:616.
27. Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary lymphoma in Sjögren's syndrome. *Mayo Clin Proc* 1989;64:920.
28. Thieblemont C, Berger F, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1995;7:415.
29. Mariette X. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome: review of the literature and physiopathologic hypothesis. *Leuk Lymphoma* 1999;33:93.
30. Gasparotto D, De Vita S, De Re V, et al. Extrasalivary lymphoma development in Sjögren's syndrome: clonal evolution from

- parotid gland lymphoproliferation and role of local triggering. *Arthritis Rheum* 2003;48:3181.
31. Murphy GM, Hawk JL, Magnus IA. Hydroxychloroquine in polymorphic light eruption: a controlled trial with drug and visual sensitivity monitoring. *Br J Dermatol* 1987;116:379.
 32. Seideman P, Ros AM. Sensitivity to UV light during treatment with chloroquine in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1992;21:245.
 33. Luzar MJ. Hydroxychloroquine in psoriatic arthropathy: exacerbations of psoriatic skin lesions. *J Rheumatol* 1982;9:462.
 34. Trnavsky K, Zbojanova M, Vlcek F. Antimalarials in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1983;10:833.
 35. Gray RG. Hydroxychloroquine provocation of psoriasis. *J Rheumatol* 1985;12:391.
 36. Sayers ME, Mazanec DJ. Use of antimalarial drugs for the treatment of psoriatic arthritis. *Am J Med* 1992;93:474.
 37. Vine JE, Hymes SR, Warner NB, Cohen PR. Pustular psoriasis induced by hydroxychloroquine: a case report and review of the literature. *J Dermatol* 1996;23:357.
 38. Wolf R, Ruocco V. Triggered psoriasis. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:221.
 39. Wolf R, Schiavo AL, Lombardi ML, de Angelis F, Ruocco V. The in vitro effect of hydroxychloroquine on skin morphology in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999;38:154.
 40. Siamopoulos KC, Mavridis AK, Elisaf M, *et al.* Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:156.
 41. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, *et al.* Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:241.
 42. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, *et al.* Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2328.
 43. Joseph RE, Radhakrishnan J, Appel GB. Antiphospholipid antibody syndrome and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:175.
 44. Alarcon-Segovia D, Sanchez-Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989;16:1359.
 45. Skopouli FN, Talal A, Galanopoulou V, *et al.* Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1990;17:618.
 46. Kraus A, Caballero-Urbe C, Jakez J, *et al.* Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol* 1992;19:1572.
 47. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, *et al.* Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002;29:726.
 48. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, *et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1038.
 49. Raynaud's Treatment Study Investigators. Comparison of sustained release nifedipine and temperature biofeedback for treatment of primary Raynaud phenomenon. Results from a randomized clinical trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2000;160:1101-8.
 50. Coffman JD, Clement DL, Creager MA, *et al.* International study of ketanserin in Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1989;87:264.
 51. van de Wal HJ, Wijn PF, van Lier HJ, Skotnicki SH. The effectiveness of ketanserin in patients with primary Raynaud's phenomenon. A randomized, double blind, placebo controlled study. *Int Angiol* 1987;6:313.
 52. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:150.
 53. Clark P, Casas E, Tugwell P, *et al.* Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:1067.
 54. Charous BL, Halpern EF, Steven GC. Hydroxychloroquine improves airflow and lowers circulating IgE levels in subjects with moderate symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:198.
 55. Wu TK, Tsapogas MJ, Jordan FR. Prophylaxis of deep venous thrombosis by hydroxychloroquine sulfate and heparin. *Surg Gynecol Obstet* 1977;145:714.
 56. Charous BL. Open study of hydroxychloroquine in the treatment of severe symptomatic or corticosteroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1990;65:53.
 57. Wallace DJ. The use of chloroquine and hydroxychloroquine for non-infectious conditions other than rheumatoid arthritis or lupus: a critical review. *Lupus* 1996;5 Suppl 1:S59.
 58. Fox RJ, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus* 1996;5 Suppl 1:S31-6.
 59. Shimoni A, Hershcovici T, Mekhmandarov S, *et al.* Skeletal sarcoidosis: successful treatment with hydroxychloroquine. *Isr Med Assoc J* 2000;2:558.
 60. Hassid S, Choufani G, Saussez S, *et al.* Sarcoidosis of the paranasal sinuses treated with hydroxychloroquine. *Postgrad Med J* 1998;74:172.
 61. Sharma OP. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurological involvement. *Arch Neurol* 1998;55:1248.
 62. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, *et al.* Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002;109:1377.
 63. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888.
 64. Layton D, Heeley E, Hughes K, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring data. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:622.
 65. Laine L, Connors LG, Reicin A, *et al.* Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003;124:288.
 66. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, *et al.* Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325:624.
 67. Greenberg HE, Gottesdiener K, Huntington M, *et al.* A new cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib (VIOXX), did not alter the antiplatelet effects of low-dose aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1509.
 68. Bombardier C, Laine L, Reicin A, *et al.* Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520.
 69. Hawkey C, Laine L, Simon T, *et al.* Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:370.

70. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, *et al.* Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921.
71. Laine L, Harper S, Simon T, *et al.* A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. Gastroenterology* 1999;117:776.
72. Krötz F, Schiele TM, Klaus V, *et al.* Selective COX-2 inhibitors and risk of myocardial infarction. *J Vasc Res* 2005;42:312-24.
73. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, *et al.* Cyclo-oxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809.
74. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433.
75. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, *et al.* Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7563.
76. Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, *et al.* Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004;351:876.
77. See the website of the FDA for reports of the Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, 16-18 February 2005.
78. Willeke P, Schlüter B, Becker H, *et al.* Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R115.
79. Mariette X, Ravaut P, Steinfeld S, *et al.* Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50:1270-6.
80. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, *et al.* Etanercept in Sjögren's Syndrome. A twelve-week randomized, double-blind, placebocontrolled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:2240-5.
81. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, *et al.* Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740-50.
82. Shih WJ, Ghesani N, Hongming Z, *et al.* F-18 FDG positron emission tomography demonstrates resolution of non-Hodgkin's lymphoma of the parotid gland in a patient with Sjogren's syndrome: before and after anti-CD20 antibody rituximab therapy. *Clin Nucl Med* 2002;27:142-3.
83. Somer BG, Tsai DE, Downs L, *et al.* Improvement in Sjögren's syndrome following therapy with rituximab for marginal zone lymphoma. *Arthritis Rheum* 2003;49:394-8.
84. Ramos-Casals M, López-Guillermo A, Brito-Zerón P, *et al.* Treatment of B-cell lymphoma with rituximab in two patients with Sjögren's syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Lupus* 2004;13:969-71.
85. Ahmadi-Simab K, Lamprecht P, Nölle B, *et al.* Successful treatment of refractory anterior scleritis in primary Sjogren's syndrome with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1087-8.
86. Touma Z, Sayad J, Arayssi T. Successful treatment of Sjögren's syndrome with rituximab. *Scand J Rheumatol* 2006;35:323-5.
87. Ring T, Kallenbach M, Praetorius J, *et al.* Successful treatment of a patient with primary Sjögren's syndrome with Rituximab. *Clin Rheumatol* 2006;25:891-4.
88. Harner KC, Jackson LW, Drabick JJ. Normalization of anti-cardiolipin antibodies following rituximab therapy for marginal zone lymphoma in a patient with Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1309-10.
89. Yamout B, El-Hajj T, Barada W, *et al.* Successful treatment of refractory neuroSjogren with Rituximab. *Lupus* 2007;16:521-3.
90. Sève P, Gachon E, Petiot P, *et al.* Successful treatment with rituximab in a patient with mental nerve neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2007;28:175-7.
91. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, *et al.* Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum* 2007;57:310-7.
92. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, *et al.* Reduction of fatigue in Sjögren's syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008 Feb 14. [Epub ahead of print] PMID: 18276741
93. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, *et al.* Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993;52:360-4.
94. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, *et al.* Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody 2-glycoprotein complexes to phospholipid bilayers. *Blood*. 2008 Jun 24. [Epub ahead of print] PMID: 18577708
95. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, *et al.* Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:920-3.
96. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, *et al.* The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:387-93.
97. Arlet JB, Aouba A, Suarez F, *et al.* Efficiency of hydroxychloroquine in the treatment of granulomatous complications in chronic granulomatous disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:142-4.
98. Tanay A, Leibovitz E, Frayman A, *et al.* Vascular elasticity of systemic lupus erythematosus patients is associated with steroids and hydroxychloroquine treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:24-34.
99. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, *et al.* Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:401-9.
100. Alarcón GS, McGwin G, Bertoli AM, *et al.* Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1168-72.
101. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, *et al.* Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of elect rocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:808-10. [PMID: 17202178]
102. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huang DL, *et al.* Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rev* 2005;4:111-5.
103. Motta M, Tincani A, Faden D, *et al.* Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005;25:86-9.
104. Ben-Chetrit E, Fischel R, Hinz B, *et al.* The effects of colchicine and hydroxychloroquine on the cyclo-oxygenases COX-1 and COX-2. *Rheumatol Int* 2005;25:332-5.
105. Canadian Consensus Conference on hydroxychloroquine. Canadian rheumatology association. *J Rheumatol* 2000;27:2919-21.
106. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis* 1999;58:253-6.
107. Charous BL, Halpern EF, Steven GC. Hydroxychloroquine improves airflow and lowers circulating IgE levels in subjects with moderate symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:198-203.
108. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol* 1985;12:692-4.

109. Hodis HN, Quismorio FP Jr, Wickham E, *et al.* The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20:661-5.
110. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, *et al.* The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999;26:325-30.
111. Munro R, Morrison E, McDonald AG, *et al.* Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:374-7.
112. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Egurbide MV, *et al.* Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:815-7.
113. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:96-100.
114. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, *et al.* Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242-51.
115. Quattraro A, Consoli G, Magno M, *et al.* Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus: a new job for an old drug? *Ann Intern Med* 1990;112:678-8.
116. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996;5:16-22.
117. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, *et al.* Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*;2007;298:187-93.
118. McGeer PL, Sibley J. Sparing of age-related macular degeneration in rheumatoid arthritis. *Neurobiol Aging* 2005;26:1199-1203.
119. Soong TR, Barouch LA, Champion HC, *et al.* New clinical and ultrastructural findings in hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy - a report of 2 cases. *Hum Pathol* 2007;38:1858-63.
120. Johansen PB, Gran JT. Otxicity due to hydroxychloroquine: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:472-4.
121. Seckin U, Ozoran K, Ikinciogullari A *et al.* Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19:203-4.
122. Bortoli R, Santiago M. Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol* 2007;26:1809-10.
123. Molloy ES, Cabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: Are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? *Autoimmun Rev* 2008 Aug 9. [Epub ahead of print] PMID: 18700172.
124. Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, *et al.* The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *J Autoimmun* 2008;30:90-8.
125. Moutsopoulos NM, Katsifis GE, Angelov N, *et al.* Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor α and systemic immune activation. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1437-43.
126. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, *et al.* Chronic administration of belimumab, a BlyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicologic effects. *Toxicol Sci* 2006;91:586-99.
127. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. Emerging biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1389-96.
128. Adachi K, Ono M, Kawamura A, *et al.* Nizatidine and cisapride enhance salivary secretion in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:297-301.
129. Kasama T, Shiozawa F, Isozaki T, *et al.* Effect of the H2 receptor antagonist nizatidine on xerostomia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2008;18:455-9.
130. Brennan MT, Shariff G, Lockhart PB, Fox PC. Treatment of xerostomia: a systematic review of therapeutic trials. *Dent Clin North Am* 2002;46:847-56.
131. Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, *et al.* Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med* 1991;151:1149-52.
132. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, *et al.* Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81.
133. von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, *et al.* Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 Mar;103 Suppl:S57.e1-15. PMID: 17379156
134. Bernardi R, Perin C, Becker FL, *et al.* Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35:105-10.
135. Fox PC. Salivary enhancement therapies. *Caries Res* 2004;38:241-6.
136. Takagi Y, Kimura Y, Nakamura T. Cevimeline gargle for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63:749.
137. Frost-Larsen K, Isager H, Manthorpe R. Sjögren's syndrome treated with bromhexine: a randomised clinical study. *Br Med J* 1978;1:1579-81.
138. Manthorpe R, Frost-Larsen K, Hoj L *et al.* Bromhexine treatment of Sjögren's syndrome: effect on lacrimal and salivary secretion, and on proteins in tear fluid and saliva. *Scand J Rheumatol* 1981;10:177-80.
139. Walters MT, Rubin CE, Keightley SJ, *et al.* A double-blind, cross-over, study of oral N-acetylcysteine in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:253-8.
140. Vinjar B, Stewart M. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006687. [PMUI:18425964]
141. Lange U, Schumann C, Schmidt KL. Current aspects of colchicine therapy - classical indications and new therapeutic uses. *Eur J Med Res* 2001;20:150-60.
142. Habib GS, Nashashibi M. Hypergammaglobulinemic purpura in two sisters with Sjögren's syndrome responding to colchicine treatment. *Clin Rheumatol* 2004;23:170-1.
143. No author mentioned. Colchicine: fatal pancytopenia at therapeutic doses. Fatal pancytopenia associated with colchicine, a drug with a narrow therapeutic margin. *Prescrire Int* 2008;17:114.
144. Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, *et al.* Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12:105-11.
145. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, *et al.* A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:896-9.
146. Pillemer SR, Brennan MT, Sankar V, *et al.* Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;51:601-4.
147. Hartkamp A, Geenen R, Godaert GL, *et al.* Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjögren syndrome: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:91-7.
148. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, *et al.* Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's

- syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R129.
149. Hood RL. Colchicine poisoning. *J Emerg Med* 1994;12:171-7.
 150. Meijer JM, Pijpe J, Vissink A, *et al.* Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: extended follow-up, safety and efficacy of retreatment. *Ann Rheum Dis* 2009;68:284-5. (Letter)
 151. Wolf R, Matz H, Orion E, *et al.* Dapsone. *Dermatol Online J* 2002;8:2. PMID 12165212
 152. Tsuruta D, Matsumura-Oura A, Ishii M. Subcorneal pustular dermatosis and Sjögren's syndrome. *Int J Dermatol* 2005;44:955-7.
 153. Holtman JH, Neustadt DH, Klein J, *et al.* Dapsone is an effective therapy for the skin lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus and urticarial vasculitis in a patient with C2 deficiency. *J Rheumatol* 1990;17:1222-5.
 154. Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci* 2009 Mar 18. [Epub ahead of print] PMID: 19295413
 155. Traynor K. FDA's acetaminophen meeting sparks confusion, uncertainty. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1422, 1425-6.
 156. Manohar VA, Moder KG, Edwards WD, *et al.* Restrictive cardiomyopathy secondary to hydroxychloroquine therapy. *J Rheumatol* 2009;36:440-1.
 157. Namazi MR. The potential negative impact of proton pump inhibitors on the immunopharmacologic effects of chloroquine and hydroxychloroquine. *Lupus* 2009;18:104-5.
 158. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, *et al.* Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002;109:1377-82.
 159. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:555-8.
 160. Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, *et al.* Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:732-5.
 161. Hyon JY, Lee YJ, Yun P-Y. Management of ocular surface inflammation in Sjögren syndrome. *Cornea* 2007;26(Suppl): S13-S15.
 162. Kim EC, Choi J-S, Joo C-K. A comparison of vitamin A and cyclosporine A 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:206-13.
 163. Dastjerdi MH, Hamrah P, Dana R. High-frequency topical cyclosporine 0.05% in the treatment of severe dry eye refractory to twice-daily regimen. *Cornea*. 2009 Sep 15. [Epub ahead of print] PMID: 19770713.
 164. Payne JF, Hubbard GB, Aaberg TM, *et al.* Clinical characteristics of hydroxychloroquine retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2010; doi:10.1136/bjo.2009.172148.
 165. Janet Woodcock J, Okada S. Incentives for Drug Development- The curious case of colchicine. *N Engl J Med* 2010;363:1484-5.
 166. Singh M, Stark PC, Palmer CA, *et al.* Effect of omega-3 and vitamin E supplementation on dry mouth in patients with Sjögren's syndrome. *Spec Care Dentist* 2010 Nov-Dec; 30(6):225-9. doi: 10.1111/j.1754-4505.2010.00158.x. Epub 2010 Oct 19.
 167. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, *et al.* The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry* 2006;11:680-4.
 168. Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, *et al.* Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress Anxiety* 2009;26:607-11.
 169. Elmets CA, Viner JL, Pentland AP, *et al.* Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1835-44.
 170. Ashok V, Dash C, Rohan TE, *et al.* Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and breast cancer risk. *Breast*. 2010 Aug 17. PMID: 20724158.
 171. Cooper K, Squires H, Carroll C, *et al.* Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:1-206.
 172. Ghosh N, Chaki R, Mandal V, Mandal SC. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharmacol Rep* 2010;62:233-44.
 173. Loprinzi CL, Balcueva EP, Liu H, *et al.* A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of pilocarpine for vaginal dryness: North Central Cancer Treatment group study N04CA. *J Support Oncol* 2011;9:105-12.
 174. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, *et al.* Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81.
 175. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, *et al.* Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118:415-22.
 176. zie onder aan de pagina voor de link
 177. zie onder aan de pagina voor de link
 178. Yao W, Davidson RS, Durairaj VD, Gelston CD. Dry eye syndrome: an update in office management. *Am J Med* 2011;124:1016-8.

176. http://www.the-rheumatologist.org/details/article/1066217/Hydroxychloroquine_Retinopathy_Still_Alive_and_Well.html

177. <http://www.opt.indiana.edu/ce/plaq/testing.htm>