

RICHTLIJN DOELMATIG GEBRUIK VAN BIOLOGICALS BIJ REUMATOÏDE ARTRITIS, AXIALE SPONDYLARTROPATHIE EN ARTRITIS PSORIATICA.

2011 UPDATE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR REUMATOLOGIE

Deze richtlijn is bedoeld om de reumatoloog, als de specialist bij uitstek op dit gebied, een handvat te bieden bij doelmatige behandeling van patiënten met bovengenoemde aandoeningen. Van een richtlijn kan gemotiveerd worden afgeweken als de situatie van de individuele patiënt dat vereist. Een aantal aspecten van verantwoord gebruik van biologicals komen in deze richtlijn niet aan de orde, verwezen wordt naar de multidisciplinaire richtlijn die in 2010 op initiatief van de NVR werd vastgesteld. De richtlijn is gebaseerd op evidence aanwezig in de literatuur eind 2010. Hier wordt volstaan met een korte tekst met beperkte verwijzingen. De richtlijn is voorbereid door een commissie bestaande uit dr. BJF van den Bemt, prof dr JWJ Bijlsma (voorzitter), dr AA den Broeder, dr. TLTA Jansen, dr. AWR van Kuijk, prof dr. RBM Landewe, prof dr PPTak, dr J. Tekstra en dr AEAM Weel; besproken op de ledenvergadering van de NVR op 11 april 2011, ter discussie geweest op de besloten website van de NVR en tenslotte vastgesteld in de bestuursvergadering NVR op 2011.

I Reumatoïde artritis

1 Indicatie biological

Diagnose en behandeling van reumatoïde artritis (RA) is beschreven in een CBO/NVR-richtlijn dd maart 2009. Centraal in de behandeling staat het gebruik van traditionele ziekte modulerende middelen, ook wel “disease modifying antirheumatic drugs” (DMARDs), inclusief glucocorticoiden. De laatste jaren is er een toenemend aantal biological DMARDs ook wel biologicals ter beschikking gekomen; om een individueel verantwoord gebruik te garanderen is er behoefte aan een eenduidige stellingname door experts op basis van de huidige medisch wetenschappelijk literatuur.

Centraal in het behandelproces staat het vroeg starten met een traditioneel DMARD en het streven naar complete remissie of lage ziekteactiviteit met aanpassing van medicamenteus regime elke 4 tot 12 weken totdat dit doel is bereikt (“tight control” en “Treat to Target”). Hierbij behoort in principe (mits geen contra-indicatie) methotrexaat tot onderdeel van eerste behandelstrategie bij patiënten met actieve RA. Bij intolerantie voor methotrexaat moet als eerste medicament een ander DMARD, zoals sulfasalazine, leflunomide, intramusculair goud of hydroxychloroquine worden overwogen. Op elk moment kan bij hogere ziekteactiviteit toevoegen van glucocorticoiden aan andere DMARDs worden overwogen. Als het doel van lage ziekteactiviteit dan wel complete remissie niet wordt bereikt met genoemde behandelstrategie, dan dient men bij RA-patiënten met een of meer slechte prognostische factoren (RF / ACPA positief, hoge ziekte activiteit, erosies) de toevoeging van een biological DMARD te overwegen (1). Bij RA-patiënten zonder kenmerken voor een slechte prognose dient men eerst een alternatief traditioneel DMARD al dan niet in een combinatietherapie te overwegen. Wanneer geen combinatietherapie gegeven kan worden bij intolerantie of contra-indicatie voor MTX / leflunomide / azathioprine kan monotherapie met tocilizumab of etanercept worden overwogen.

Aanbevelingen:

1. De eerste stap in de behandeling van patiënten met actieve RA bestaat uit een traditioneel DMARD, bij voorkeur methotrexaat, al dan niet met glucocorticoïden, gedurende tenminste 3 maanden in een adequate dosering.
2. Bij onvoldoende effect van deze eerste stap volgt er **stratificatie** op basis van aanwezigheid van een of meer prognostisch ongunstige factoren (RF / ACPA positief, hoge ziekteactiviteit, erosies):
 - 2a. Bij een RA-patiënt en slechte prognose wordt een biological overwogen; met de huidige ervaringen in principe een TNF-blokker, steeds in combinatietherapie met MTX of leflunomide.
 - 2b. Bij een RA-patiënt zonder slechte prognose wordt eerst een ander traditioneel DMARD overwogen

2] welk middel

Het toevoegen van een biologisch DMARD aan de behandeling van patiënten met actieve reumatoïde artritis ondanks klassieke DMARD therapie, is bewezen effectief en veilig. Voor TNF blokkers en ook voor rituximab en tocilizumab is aangetoond dat combinatie van het biological met methotrexaat (of een ander klassiek DMARD) effectiever is dan monotherapie met het biological. Daarom wordt aanbevolen biological therapie waar mogelijk te combineren met MTX (of een ander DMARD, zoals leflunomide).

De keuze van eerste biological is vooral bepaald op basis van ervaring; ruim 10 jaar lang waren alleen TNF blokkers (infliximab, etanercept en adalimumab) beschikbaar voor patiënten die faalden op klassieke DMARD therapie. Hierdoor is voor deze drie middelen de meeste informatie beschikbaar met betrekking tot veiligheid en effectiviteit, mede gebaseerd op data uit lange termijn registers. Het is de verwachting dat in de toekomst door bepaling van bijvoorbeeld een immunologisch profiel en/of biomarker(s) een meer gerichte keuze voor behandeling gemaakt kan worden (personalized medicine).

Equivalentie: TNF blokkers verschillen onderling in samenstelling, werkingsmechanisme, farmacokinetiek en biofarmaceutische eigenschappen. Vergelijkende onderzoeken tussen de verschillende TNF blokkers ontbreken. Op groepsniveau hebben de TNF blokkers vergelijkbare effectiviteit, zonder dat de respons op één van de middelen universeel is, zoals ook geldt voor de overige biologicals. Het is aangetoond dat switchen van de eerste TNF blokker naar een tweede toch kan leiden tot een goede respons. Er zijn geen studies gedaan naar het omzetten van de ene TNF blokker naar de andere bij patiënten die een goede respons hebben. Evidence voor het veilig en effectief omzetten van het ene preparaat naar het andere ontbreekt daardoor volledig.

Biological van eerste keus na falen op klassieke DMARDs: in Nederland kan in plaats van een van de TNF blokkers (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab of golimumab) gekozen worden voor ofwel abatacept ofwel tocilizumab als biological van eerste keus na falen op klassieke DMARDs. Argumenten om te kiezen voor een TNF blokker, abatacept dan wel tocilizumab als biological van eerste keus zijn schaars. Slechts in 1 onderzoek zijn patiënten gerandomiseerd tussen placebo, infliximab of abatacept als eerste biological na falen op methotrexaat; in deze studie bleek de effectiviteit van beide biologicals gelijkwaardig (2). Overige vergelijkingen van effectiviteit tussen de verschillende biologicals zijn uitsluitend indirect uitgevoerd. In een mixed treatment comparison is de effectiviteit van

verschillende biologicals als eerste keus na falen op klassieke DMARDs vergeleken; de vergelijkingen zijn indirect, en er bestaat aanzienlijke heterogeniteit tussen de verschillende RCTs. Men kan uit deze mixed treatment comparison hooguit ondersteuning voor de onderling vergelijkbare effectiviteit van verschillende biologicals opmaken (3). Solide argumenten (anders dan de langere ervaring met TNF blokkers) voor het maken van een eerste keuze levert dit onderzoek niet op. De eerste keuze blijft expert opinion, maar kan door veranderende inzichten de komende jaren wijzigen. Bij gebrek aan biologische en/of klinische predictoren wordt de keuze nu voor een groot deel gedreven door voorkeur (van patiënten) voor toedieningsweg, ervaring met het middel, en risico inschatting op basis van bijwerkingen profiel en patiëntgebonden kenmerken zoals comorbiditeit.

Aanbevelingen:

3. Biologicaltherapie moet in combinatie met methotrexaat (of een ander DMARD zoals leflunomide) worden gegeven in verband met aangetoond hogere effectiviteit van de combinatietherapie.

4. Bij gebrek aan argumenten anders dan ervaring, wordt als eerste biological een TNF blokker gekozen. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor het veilig en effectief omzetten van het ene preparaat naar het andere in de groep van TNF blokkerende middelen bij patiënten die goed op het eerste middel reageren.

3] optimale dosering

Startdosering: Op basis van de huidige beschikbare literatuur (m.u.v. rituximab) blijkt de meest optimale startdosering van de biologicals die toegepast worden bij reumatoïde artritis de dosering die als startdosis geregistreerd is; weer gegeven in onderstaand overzicht. Discussie wordt gevoerd over de dosering rituximab, terwijl anakinra in feite niet meer gebruikt wordt voor de indicatie RA.

Rituximab: Twee studies (4,5) laten zien dat een dosering rituximab van 2 x 500 mg even effectief op ziekte-activiteit is als de geregistreerde dosering van 2 x 1000 mg. Uit de Image-studie, bleek echter dat rituximab 2 x 1000 mg significant (maar klinisch beperkt) betere vertraging van de radiologische schade geeft in vergelijking tot rituximab 2 x 500 mg: met total Sharp scores van resp. 0.33 (2 x 1000 mg) en 0.58 (2 x 500 mg). Na 26 weken werd het verschil tussen beide doseringen kleiner (tot Sharp scores 0.06 en 0.03(6)). Gezien het feit dat: (1) er geen verschil is in effect op de ziekte-activiteit tussen 2 x 500 mg rituximab en 2 x 1000 mg, (2) er in de eerste 26 weken weliswaar een statistisch verschil is tussen deze doseringen op het gebied van radiologische schade, maar dit verschil klinisch nauwelijks relevant is, en (3) dit verschil tussen 26 en 52 weken verdwijnt, lijkt een dosering van 2 x 500 mg rituximab toepasbaar als startdosering rituximab bij RA.

Aanbeveling 5:

De geadviseerde startdoseringen zijn:

Infliximab	: 3 mg/kg op tijdstip 0 – 2 en 6 weken, vervolgens iedere 8 weken
Etanercept	: 2 x 25 mg/week (of 50 mg/week)
Adalimumab	: 40 mg per twee weken
Golimumab	: 50 mg/4 weken
Certoluzimab pegol	: 400 mg op tijdstip 0, 2 en 4 weken en vervolgens 200 mg per 2 weken
Abatacept	: 500 mg (tot 60 kg), 750 mg (60-100 kg) of 1000 mg (>100 kg) op tijdstip 0, 2 en 4 weken en vervolgens iedere 4 weken.
Anakinra	: 100 mg/dag
Rituximab	: 2 x 500 mg
Tocilizumab	: 8 mg/kg (minimaal 480 mg)/ 4 weken (maximaal 800 mg per infusie)

Dosis verhoging

Wat is de wetenschappelijk basis voor dosisverhoging van een biological bij RA nadat een patiënt onvoldoende reageert op de startdosering?

Infliximab: Er zijn verschillende studies verschenen die suggereren dat een dosisverhoging van infliximab zinvol is; echter, in al deze studies ontbreekt een controlegroep, waardoor het onduidelijk is of het waargenomen effect door de infliximabverhoging komt, danwel door regression to the mean (6). In het Dream-cohort werd weliswaar een afname van de DAS28 gezien na dosisverhoging, echter dit effect was niet significant en klinisch ook niet relevant. (7) Er is slechts één gerandomiseerd onderzoek naar het effect van infliximab dosisverhoging (8). In dit onderzoek leidde dosisverhoging noch tot lagere ziekte-activiteit noch tot een toename van bijwerkingen. Dosisverhoging (of intervalverkorting) van infliximab lijkt derhalve nauwelijks tot niet effectief, en dient daarom (zeker gezien de mogelijk verhoogde kans op bijwerkingen en verhoogde kosten) niet toegepast te worden.

Etanercept: Er is één gerandomiseerd klinisch onderzoek dat het effect van dosisverhoging bij etanercept onderzocht heeft (9). In dit onderzoek werd geen verschil in effect gezien tussen wekelijks 50 mg en twee-wekelijks 50 mg, al leek er wel een trend te zijn dat twee-wekelijks etanercept mogelijk iets meer effect had. Gezien het beperkte effect en de toegenomen kosten, dient etanercept niet opgehoogd te worden naar doses van meer dan 50 mg per week (of 25 mg twee keer per week).

Adalimumab: Er zijn geen studies gedaan naar het effect van adalimumab dosisverhogingen bij onvoldoende respons op de initiële dosis. In het DREAM-cohort blijken dosisverhogingen bij adalimumab een beperkte niet significante daling van de DAS te geven. (7) Gezien dit feit, en het feit dat wekelijkse combinatietherapie met adalimumab onvoldoende onderzocht is, en uit registratiestudies blijkt dat het verschil in effect tussen wekelijks- en twee-wekelijks monotherapie adalimumab klein is (10) wordt het gebruik van wekelijks adalimumab (zeker bij combinatie therapie) afgeraden. Zeker omdat dosisverhogingen (mogelijk) tot meer bijwerkingen en kosten leiden.

Golimumab: Er zijn geen studies die aanwijzingen geven dat dosisverhogingen van golimumab zinvol is, ook niet bij personen boven de 100 kg. Op grond van de huidige gegevens is er onvoldoende wetenschappelijke grond om de dosering van deze middelen op te hogen.

Certoluzimab pegol, Anakinra, Abatacept, Rituximab, Tocilizumab: Er zijn geen studies die aanwijzingen geven dat dosisverhogingen van deze middelen zinvol zijn. Op grond van de huidige gegevens is er onvoldoende wetenschappelijke grond om de dosering van deze middelen op te hogen.

Aanbevelingen:

6. Ondanks het feit dat dosisverhogingen bij infliximab, adalimumab en etanercept veelvuldig worden toegepast, is het klinisch effect beperkt. Gezien het feit dat dosisverhogingen gepaard kunnen gaan met een toegenomen kans op bijwerkingen en hogere kosten, worden dosisverhogingen bij deze middelen niet aanbevolen.

7. Voor dosisverhoging bij golimumab (ook bij mensen > 100 kg) is onvoldoende evidence. Dosisverhoging bij golimumab wordt derhalve niet aanbevolen.

8. Er zijn onvoldoende gegevens over dosisverhogingen bij certoluzimab pegol, anakinra, abatacept, rituximab en tocilizumab. Dosisverhogingen dienen bij deze middelen derhalve niet te worden toegepast.

4] response / monitoring:

Wanneer een patiënt behandeld wordt met een biological dient frequente monitoring naar het effect plaats te vinden. Er zijn goede argumenten om deze monitoring maandelijks te laten plaats vinden totdat een fase van lage ziekteactiviteit of remissie is bereikt. Daarna dient monitoring tenminste iedere 3 maanden plaats te vinden.

Wanneer een biological in de eerste 3-6 maanden niet leidt tot een response (response gedefinieerd als een DAS28 < 3.2, of daling van tenminste 1.2 punten) spreken we van primaire non-response. Continueren van een biological zonder response is niet zinvol en kan beter worden gestaakt. Een ander biological kan worden gestart, waarbij er vooralsnog geen uitspraak kan worden gedaan welk middel in een dergelijke situatie het best gegeven kan worden.

Wanneer een biological aanvankelijk wel effectief is, maar deze effectiviteit verliest spreekt men van zogenaamde secundaire non-response. Bij behandeling met infliximab is dit beschreven tot zelfs ruim de helft van de patiënten na 2 jaar (11). Vorming van antilichamen zou hier de oorzaak van kunnen zijn. Continueren van een biological is ook in deze situatie niet zinvol en kan beter worden gestaakt.

De rol van therapeutisch drugmonitoring (TDM) bij de behandeling van patiënten met biologicals is onderdeel van een zich ontwikkelend klinisch en wetenschappelijk veld. Er zijn een aantal relevante observaties gedaan: zo is er verband aangetoond tussen (anti-) anti-TNF spiegels en effect; non-responders op TNF blokker die antistoffen vormen tegen anti-TNF reageren beter op een tweede TNF blokker in vergelijking tot patiënten die geen antistoffen vormen; bij een significant aantal patiënten met langdurige lage ziekteactiviteit zijn er subtherapeutische spiegels waargenomen. Deze observaties suggereren dat spiegelmetingen in de toekomst gebruikt zouden kunnen worden om effect bij inductie, bij switchen en mogelijk op afbouwen te voorspellen. Op dit moment is er echter nog onvoldoende bekend over de

optimale strategieën en het effect van de introductie hiervan op de uiteindelijke (kosten-) effectiviteit van de behandeling. Dit is een belangrijke researchvraag voor de nabije toekomst.

5] keuze bij ineffectiviteit

In een observationeel Nederlands onderzoek werd gevonden dat de reden voor het staken van een eerste TNF blokker (bijwerkingen, primaire of secundaire non-response) geen invloed had op de effectiviteit van een tweede TNF blokker (12). Andere onderzoeken suggereren echter wel verschillen: response op een tweede TNF blokker is iets beter bij staken tengevolge van bijwerkingen dan tengevolge van non-response op de eerste (13). Herstarten met een biological van dezelfde klasse leidt niet tot dezelfde bijwerking (maar sluit deze ook niet uit).

Volgorde van medicatie

Wanneer patiënten falen op een eerste TNF blokker, kan een tweede TNF blokker effectief zijn. In RCTs is ook effectiviteit aangetoond voor rituximab, abatacept en tocilizumab als therapie na falen op TNF blokkers. Patiënten zonder RF en/of anti-CCP lijken een minder goede respons te hebben op rituximab dan seropositieve patiënten. Op deze grond zou bij seropositieve patiënten die falen op een TNF blokker, gekozen kunnen worden voor rituximab in plaats van een tweede TNF blokker, wat waarschijnlijk ook kosten- effectiever zal zijn. Dit zijn echter observationele data. RCTs waarbij wordt gerandomiseerd tussen een tweede TNF blokker versus rituximab (of een van de andere biologicals) zijn niet voorhanden. Overigens geldt voor alle biologicals dat reumafactor negatieve patiënten minder goed reageren als reumafactor positieve patiënten. In een meta analyse, waarin de effectiviteit van abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab en rituximab is vergeleken, komt naar voren dat anakinra minder effectief is ten opzichte van de andere biologicals. (14) De plaats van dit middel bij de behandeling van reumatoïde artritis blijft daarom beperkt. Over het algemeen geldt dus voor medicatievolgorde, dat met uitzondering van anakinra, alle beschikbare biologicals een vergelijkbare effectiviteit hebben na falen op TNF blokkerende therapie. Voor de effectiviteit van de verschillende biologicals na falen op tocilizumab of abatacept als eerste therapie na falen op klassieke DMARDs bestaan nog geen gepubliceerde data.

Aanbevelingen:

9. Wanneer een biological in de eerste 3-6 maanden niet leidt tot een response (response gedefinieerd als een DAS28 < 3.2, of daling van tenminste 1.2 punten) spreken we van primaire non-response. Continueren van een biological zonder response is niet zinvol en deze moet worden gestaakt

10. Wanneer een biological op basis van bijwerkingen wordt gestaakt kan de effectiviteit van een volgend biological hoger zijn. Herstarten met een biological van dezelfde klasse hoeft niet tot dezelfde bijwerking te leiden.

11. Bij falen op een TNF blokker kan een tweede TNF blokker effectief zijn. Direct switchen naar een ander mechanisme (B cel depletie) is mogelijk kosteneffectief voor RF en/of CCP positieve patiënten

6] verlagen dosis, staken en herstarten bij flare

Afbouwen en staken van een biological bij RA krijgt steeds meer belangstelling, gezien de mogelijke bijwerkingen, het grote en stijgende aantal patiënten die behandeld worden, en de toenemende kosten. Er zijn verschillende ongecontroleerde onderzoeken of case series waarbij bij patiënten met RA met lage ziekteactiviteit het biological is verlaagd of gestopt. (15-22) De studies zijn erg heterogeen met betrekking tot middel, ziekteduur, mate van ziekteactiviteit, concomitant DMARD gebruik, afbouwen of direct stoppen, het gebruikte criterium voor verlies van response/flare en follow-up duur. Er lopen een aantal grotere ongecontroleerde studies en RCT's die de komende 2 jaar meer data zullen opleveren. Met de beperkte huidige kennis kan echter wel een aantal aanbevelingen worden gedaan voor de klinische praktijk.

Wanneer afbouwen?

In vrijwel alle onderzoeken werd er afgebouwd als er sprake was van een lage ziekteactiviteit gedurende 6 maanden of meer. Dit werd geoperationaliseerd als remissie ($DAS28 < 2.6$) of lage ziekteactiviteit ($DAS28 < 3.2$). De minimale periode van 6 maanden lijkt redelijk in deze omdat data uit onder andere het DREAM cohort heeft aangetoond dat tussen 3 en 6 maanden nog verder verbetering van effect optreedt ook in patiënten die aanvankelijk slechts partieel respondeerden.

Welke middelen afbouwen?

De data betreffen met name infliximab en etanercept, en een studie met tocilizumab. Logischerwijs zouden echter alle biologicals die continue gegeven worden in aanmerking komen. Bij patiënten die naast het biological nog andere antireumatische middelen gebruiken is het - gezien lange termijn veiligheid, effectiviteit en kosten - verstandig om allereerst eventuele glucocorticoïden af te bouwen, gevolgd door afbouwen van het biological. Als laatste kan een eventueel DMARD worden afgebouwd en gestopt.

Hoe afbouwen?

Aangezien de werking van de meeste biologicals behoudens de anti-cel therapieën zoals rituximab, afhankelijk lijkt van een minimale effectieve dalspiegel, is het farmacokinetisch het meest zinnig om het interval zo kort mogelijk te houden en de dosis te verlagen. Voor de subcutane biologicals is het verlengen van het doseringsinterval echter de meest praktische oplossing, omdat anders medicatie verloren gaat omdat de pennen een vaste dosis bevatten. Voor de intraveneuze biologicals kan de dosis per behandeling goed verlaagd worden, echter praktische redenen zoals beschikbare dagbehandeling capaciteit kunnen interval verlengen aantrekkelijker maken.

Direct stoppen of afbouwen?

Er zijn geen studies gedaan waarbij biologicals werden verlaagd tot aan staken. Sommige deskundigen bepleiten dat eerst dosisverlaging en dan pas stoppen een betere strategie is dan direct stoppen; hier is nader onderzoek nodig.

Hoe moet de patiënt worden gemonitored?

Het is belangrijk patiënten goed te monitoren met name betreffende de ziekteactiviteit, zodat wanneer er sprake is van een flare, medicatie weer opgehoogd kan worden naar de laatst effectieve dosering dan wel herstart kan worden. Dit wordt in alle studies ook gedaan. Elke 3 maanden lijkt minimaal nodig, met tussendoor contact indien de ziekte actiever wordt.

Wat is meest werkbare definitie van loss of response/flare?

Er worden in bovenstaande onderzoeken verschillende - meestal DAS28 gebaseerde - flare criteria gebruikt. Discussiepunt is het kiezen van een absoluut ziekteactiviteit niveau waarboven loss of respons wordt gedefinieerd, ofwel een relatieve maat waar verandering van ziekteactiviteit belangrijk is. Hoewel nog niet gevalideerd zou een werkbare definitie kunnen zijn het stijgen van de DAS28 met 1.2, of het stijgen met 0.6 met daarbij ook het behalen van een $DAS28 > 3.2$.

Hoe groot is de kans dat verlagen of stoppen haalbaar is?

Dit lijkt sterk afhankelijk van de context: beschikbare data suggereren dat gelijktijdig DMARD gebruik gunstig is, evenals korte ziekteduur en goed functioneren. Voor het succesvol verlagen van tocilizumab lijken baseline IL-6 spiegels voorspellend te zijn. Er zijn vooralsnog geen duidelijke predictoren voorhanden.

Is het weer effectief na ophogen?

Hoewel slechts enkele studies dit beschrijven, lijkt opnieuw ophogen effectief te zijn bij het merendeel van de patiënten.

Is het veilig weer op te hogen/te herstarten?

Er is gesuggereerd dat er bij infliximab mogelijk een hoger risico op infuusreacties is. Op basis van beschikbare data lijkt dit geen belangrijk probleem (lage aantallen, milde reactie).

Conclusie

Als een patiënt met RA langer dan 6 maanden behandeld wordt met een biological in stabiele dosering, en de ziekteactiviteit laag wordt geacht ($DAS28 < 3.2$) is het zinvol te proberen het middel in dosis te verlagen of interval te verlengen en het biological uiteindelijk te staken. Dosis verlaging geldt in ieder geval voor patiënten met hogere dan registratiedosis, omdat dit vrijwel nooit effectief is en gepaard gaat met meer bijwerkingen en hogere kosten. Regelmatig moet de ziekteactiviteit worden gemeten, en gekeken worden of een vooraf vastgesteld criterium voor verlies van response bereikt wordt. In dat geval kan de dosis weer worden opgehoogd of het middel weer worden herstart. Bij gebruik van de laagst mogelijke dosis of zelfs stoppen van het biological wordt de kans op bijwerkingen zo laag mogelijk gehouden, en worden de kosten verlaagd, met geringe kans op belangrijk nadeel voor de individuele patiënt. Toekomstig onderzoek zal zich moeten richten op verschillende middelen, predictie van succesvol afbouwen en stoppen, en kosteneffectiviteit en veiligheid van deze strategieën.

Aanbevelingen:

12. Wanneer bij een RA-patiënt de ziekteactiviteit gedurende meer dan 6 maanden laag is (laag gedefinieerd als een $DAS28 < 3.2$) of in remissie ($DAS28 < 2.6$) kan geprobeerd worden het biological te verlagen door ofwel de dosering te verminderen ofwel het interval te verlengen. Bij blijvend lage ziekteactiviteit kan mogelijk het biological gestaakt worden.

13. In situaties waarbij de biological therapie wordt afgebouwd is frequente monitoring (1 – 3 maandelijks) aangewezen. Bij een flare (stijging van de DAS28 met 1.2 punten of meer) moet overwogen worden het biological te herstarten.

14. Wanneer een biological wordt herstart wegens een flare is de effectiviteit meestal

vergelijkbaar met voorgaande respons.

15. Het beleid moet zijn om de traditionele DMARD te handhaven en eerst het biological te staken. Wanneer de lage ziekteactiviteit persisteert, kan in een latere fase ook het traditionele DMARD, inclusief glucocorticoiden worden afgebouwd.

1. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964-75.
2. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; 67:1096-1103
3. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148:124-134
4. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose –ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400
5. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, Latinis K, Abud-Mendoza C, Szczepanski LJ, Roschmann RA, Chen A, Armstrong GK, Douglass W, Tyrrell H. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1629-35.
6. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP, Cravets M, Shaw T, Hagerty D. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1158-61.

II Axiale Spondylartropathie (M.Bechterew)

1. Indicatie

Het concept axiale SpA omvat patiënten die voldoen aan de gemodificeerde NewYork criteria plus patiënten met zogenaamde niet-radiologische SpA (volgens de nieuwe axiale SpA-criteria). De gemodificeerde NewYork criteria omvatten 3 klinische criteria: lage rugpijn en stijfheid, beperkte beweeglijkheid LWK en beperkte thoraxexcursie, en een radiologisch criterium: graad 2 sacroiliitis bdz of graad 3-4 eenzijdig (1). Aan de criteria voor niet-radiologische SpA kan op twee manieren worden voldaan: ofwel door het aantonen van activiteit op een MRI van de SI gewrichten PLUS tenminste één SpA criterium; ofwel door de aanwezigheid van HLA-B27 PLUS tenminste twee SpA criteria.

Inmiddels is in twee gerandomiseerde trials de effectiviteit van TNF-blokkers bij patiënten met niet-radiologische SpA formeel vastgesteld. Aangetekend moet worden dat het hier patiënten betreft die middels een positieve MRI van de SI-gewrichten aan de axiale SpA criteria voldoen. Over de effectiviteit van TNF-blokkers bij patiënten met niet-radiologische SpA via de HLA-B27 route is te weinig bekend.

Inmiddels heeft ASAS (Assessment in SpondyloArthritis international Society) in haar tweede, recente update (2011) vastgesteld dat de behandelingsaanbevelingen dienen te gelden voor patiënten die ofwel aan de gemodificeerde NY criteria voldoen, ofwel aan de ASAS criteria voor axiale SpA. (www.asas-group.org)

Derhalve stellen wij voor dat de volgende patiënten in aanmerking komen voor behandeling met TNF-blokkers:

1. Zij die voldoen aan de gemodificeerde NY criteria voor AS
en/of
2. Zij die voldoen aan de ‘axial spondyloarthritis’ criteria mits er radiologisch middels X-ray of MRI een sacroiliitis is aangetoond

Toepassing indicatie

Wanneer een patiënt voldoet aan het criterium ‘diagnose’ dient te worden onderzocht of deze patiënt de juiste voorbehandeling heeft onderaan, en of de ziekteactiviteit voldoende hoog is om een behandeling met TNF-blokkers te rechtvaardigen.

A) voorbehandeling

Er worden drie klinische vignetten van AS onderscheiden, met elk een iets aangepast voorbehandelingstraject:

1. Patiënten met overwegend axiale manifestaties;

2. Patiënten met overwegend perifere artritis als manifestatie; en
3. patiënten met overwegend enthesitis als manifestatie.

Overwegend in deze context betekent niet ‘uitsluitend’ maar ‘in belangrijke mate’.

Voor alle patiënten geldt -ongeacht hun klinische vignette- dat zij moeten zijn voorbehandeld met tenminste twee NSAIDs in een maximum aanbevolen dosis gedurende een totale periode van tenminste 4 weken. Hiervan uitgezonderd zijn patiënten met een contra-indicatie voor NSAIDs of patiënten die de maximum aanbevolen dosis niet kunnen verdragen.

1. Patiënten met overwegend axiaal klachten (rugpijn) behoeven geen verdere voorbehandeling, aangezien DMARDs bewezen onwerkzaam zijn.
2. Patiënten met overwegend perifere artritis dienen eerst te worden behandeld met tenminste één intra-articulaire glucocorticoidinjectie, tenzij gecontraïndiceerd. Voorts hebben deze patiënten normaliter een behandeling met een DMARD ondergaan, bij voorkeur sulfasalazine.
3. Patiënten met overwegend enthesitis dienen eerst te worden behandeld met lokale therapie, waartoe ook glucocorticoidinjectie wordt gerekend.

B) ziekteactiviteit

Actieve ziekte wordt gedefinieerd als een BASDAI ≥ 4 eenheden op een schaal van 0 (niet actief) tot 10 (ernstig actief) eenheden.

Voorts dient er sprake te zijn van een “positive expert opinion”. Dit betekent dat de behandelend reumatoloog als expert zich moet vergewissen van de mate van ziekteactiviteit, en in hoeverre deze ziekteactiviteit een behandeling met TNF-blokkers rechtvaardigt.

2. Welk middel

De TNF α blokkers adalimumab, etanercept, golimumab en infliximab hebben allen een bewezen effectiviteit voor de behandeling van actieve AS die niet reageert op conventionele NSAID therapie. Wegens het ontbreken van “head-to-head trials” is er geen bewijs dat één van de TNF blokkers effectiever is op axiale symptomen van AS .

Er is geen bewijs voor werkzaamheid van Rituximab, Abatacept, Anakinra en Tocilizumab.

Welk middel in welke fase van AS?

Patiënten met langdurige ziekte hebben baat van TNF blokkers, maar het effect lijkt groter indien TNF blokkers wordt gegeven in een vroege fase van het ziekteproces. De hoogste remissie rate (50% na 16 weken) wordt gerapporteerd bij patiënten die minder dan 3 jaar (gemiddeld 15 maanden) inflammatoire rugklachten en sacroïlliitis op MRI maar niet op conventionele röntgen opnames hebben.

Extra-axiale manifestaties bij AS

Er is geen bewijs welke het verschil ondersteunt in effectiviteit tussen de verschillende TNF blokkers op de axiale manifestatie, perifere artritis en enthesitis manifestatie van AS. Echter in de aanwezigheid van darm inflammatie moet er een verschil in effectiviteit in acht worden genomen. Mogelijk geldt dit effectiviteitsverschil ook ten aanzien van uveïtis.

Inflammatoire darm ziekte: Er zijn sterke aanwijzingen dat bij AS gecompliceerd door inflammatoire darmziekte de monoclonale antilichamen (infiximab en adalimumab, evt golimumab) beter werken dan het fusie eiwit etanercept.

Psoriasis (zie ook deel III): De aan- of afwezigheid van psoriasis lijkt geen verschil te maken op het effect van TNF op de axiale manifestatie van AS.

Enthesitis: Voor patiënten met een klinisch beeld van AS dat gedomineerd wordt door enthesitis wordt primair geadviseerd te behandelen met lokale glucocorticoid injecties, tenzij hiervoor contra-indicaties zijn. Indien de enthesitis wel reageert op injecties maar de axiale manifestaties niet verbeteren, wordt behandeld als bij primair axiale AS.

Een recent placebo gecontroleerd onderzoek suggereert dat etanercept effectief is voor de behandeling van enthesitis in SpA.

Uveitis: Er is bewijs dat de incidentie van uveitis recidieven gereduceerd wordt als patiënten worden behandeld met TNF blokkers. Behandeling met adalimumab of infiximab is effectief; de werkzaamheid van etanercept bij uveitis is controversieel. Er is in Nederland (nog) geen aparte registratie voor de behandeling van uveitis met TNF- blokkers. Wel worden infiximab en adalimumab vergoed in geval van een ernstige, visusbedreigende, therapieresistente vorm van uveitis mits deze door de oogarts is vastgesteld.

Perifere artritis: Er zijn geen data over een verschil in effect van de huidige TNF blokkers (etanercept, adalimumab, golimumab en infiximab) op artritis. Voor patiënten met een klinisch beeld van AS dat gedomineerd wordt door artritis wordt geadviseerd te behandelen met DMARD (voorkeur sulfasalazine (tot 3 gram per dag)), tenzij hiervoor contra-indicaties zijn. Opnieuw geldt dat indien de artritis wel reageert op DMARD therapie, maar de axiale manifestaties niet verbeteren, behandeld wordt als bij primair axiale AS.

3. Dosering

Infiximab wordt geadviseerd in een dosis van 5 mg/kg intravenous, na een opbouw schema eens per 6 weken. Het is waarschijnlijk mogelijk om bij individuele patiënten met lagere doseringen en langere behandelingsintervallen uit te komen, maar het is niet duidelijk hoe deze patiënten kunnen worden geïdentificeerd.

Adalimumab wordt geadviseerd in een dosis van 40mg subcutaan eens per 2 weken. Het is niet bekend of een doseringsinterval van eens per week klinische voordelen biedt voor patiënten met axiale SpA/AS.

Etanercept wordt geadviseerd in een dosis van 50mg subcutaan eens per week. Er zijn geen data die aangeven dat etanercept in een dosis van 100mg eens per week klinische voordelen biedt voor patiënten met axiale SpA/AS.

Golimumab wordt geadviseerd in een dosering van 50mg subcutaan eens per 4 weken. In een "head-to-head" vergelijking bleek dat een dosering van 100mg subcutaan eens per 4 weken geen klinische voordelen bood boven 50mg subcutaan eens per 4 weken.

On demand: Behandeling met Infiximab op basis van, regelmatig intervallen is meer effectief dan 'on demand' behandeling. Voor de overige TNF blokkers zijn hier geen gegevens van bekend.

4. Response / monitoring

Beoordeling van de response vindt plaats tenminste 12 weken na het starten van de behandeling, en daarna tenminste om de 6 maanden. Deze beoordeling is gebaseerd op de BASDAI response en de mening van de reumatoloog of continuering al dan niet zinvol is. De richtlijn voor response door middel van de BASDAI is 50% relatieve verandering of een absolute daling van 2. Recent heeft de ASAS werkgroep een gevalideerde en discriminerende index ontwikkeld: de Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) om de ziekte activiteit van AS te meten.

5. wat bij ineffectiviteit ?

Switchen naar een tweede eventueel derde TNF blokker is zinvol gebleken, zowel bij primaire als secundaire non-response.

Antilichaamvorming lijkt tot nu toe geen klinisch probleem te zijn bij AS. Er is geen bewijs dat DMARD obligeert zijn naast anti TNF om antilichaamvorming tegen te gaan. Enkele studies beschrijven echter de mogelijke invloed op het fenomeen verlies van respons (secundair). Patiënten hebben mogelijk een hoger potentieel voor response op een tweede TNF blokker dan primaire non-responders.

6. verlagen dosis, staken en herstarten bij flare

Dosis reduceren:

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dosisreductie van TNF blokkers bij een langdurig goede response. Echter er is voldoende bewijs dat indien er na het staken van een TNF blokker een 'flare' optreedt, het effect van een tweede TNF blokker na het herstarten gelijk is als voor het staken. Opmerkelijk is dat TNF blokkers tot nu toe geen effect hebben laten zien op het reduceren van radiologische progressie. Deze argumenten te samen, maakt het mogelijk om in de dagelijkse praktijk de dosering TNF blokker te reduceren bij patiënten die langdurig in remissie zijn.

TNF blokkers staken:

Verschuillende onderzoeken laten zien dat staken van de TNF blokkers in de meeste gevallen leidt tot het opvlammen van de ziekte, die vervolgens weer goed reageert op het hervatten van de TNF blokker indien nodig.

Recente onderzoeken wekken de suggestie dat het stoppen van TNF blokkade mogelijk is mits patiënten zeer vroeg in het ziekte proces worden behandeld.

	Aanbevelingen TNF blokkers bij AS
Indicatie	Patiënten welke voldoen aan <ul style="list-style-type: none"> • de modified New York Criteria voor AS of <ul style="list-style-type: none"> • de ASAS criteria voor axiale Spa, waarbij een sacroiliitis middels röntgenfoto en/of MRI moet zijn aangetoond.
Actieve ziekte	Actieve Ziekte ten minste ≥ 4 weken: <ul style="list-style-type: none"> • BASDAI ≥ 4 (0-10) en een positieve ‘expert opinion’ *
Welk middel bij welke manifestatie	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten met overwegend axiale manifestatie; <ul style="list-style-type: none"> ○ Voorbehandeling twee NSAIDs in een maximum aanbevolen dosis gedurende een totale periode van tenminste 4 weken (tenzij contra-indicaties voor NSAID aanwezig zijn) ○ Behoeven geen voorbehandeling met DMARDs voordat een TNF blokker kan worden gestart. • Patiënten met overwegend symptomatische perifere artritis moeten een inadequate respons hebben op tenminste een intra articulaire glucocorticoid injectie, dan wel een adequate (zowel qua termijn en dosering) DMARD therapie, waarbij sulfasalazine de voorkeur heeft. • Patiënten met overwegend een symptomatische enthesitis moeten gefaald hebben op locale behandeling. • Patiënten met overwegend axiale manifestatie in aanwezigheid van een IBD (in overleg met MDL arts) voorkeur Infliximab of Adalumimab • Patiënten met overwegend axiale manifestatie in aanwezigheid van een uveitis (in overleg met oogarts) (voorkeur Infliximab en adalumimab, evt golimumab) • Patiënten met overwegend axiale manifestatie in aanwezigheid van een psoriasis (geen voorkeur, in overleg met dermatoloog)

Optimale dosering	<ul style="list-style-type: none"> • Infliximab 5 mg/kg intravenous, na opbouw schema eens per 6 weken • Etanercept 50mg subcutaan eens per week • Adalimumab 40mg subcutaan eens per 2 weken • Golumimab 50mg subcutaan eens per 4 weken • Er zijn geen aanwijzingen dat dosis verhoging zinvol is
Respons criteria	<ul style="list-style-type: none"> • BASDAI: 50% relatieve verandering of een absolute verandering van 2 (op 0-10 schaal) <i>en</i> expert opinie ten gunste van continuering • ASDAS \geq 1.1 klinisch relevant verschil • Evaluatie na ten minste 12 weken
Inadequate response	<ul style="list-style-type: none"> • Switchen naar een tweede/derde anti TNF is zinvol, zowel voor primaire als secundaire non-respons
Afbouwen/stoppen	<ul style="list-style-type: none"> • Geen gegevens over afbouwen, er zijn echter geen tegenargumenten om in de dagelijkse klinische praktijk de dosering TNF blokker te reduceren bij patiënten die langdurig in remissie zijn. • Stoppen van TNF blokkade geeft vaak een flare. Hervatten van de TNF blokker is dan echter even effectief als bij het voor het eerst starten met de anti TNF.

III Artritis psoriatica (PsA)

1) indicatie

De diagnose artritis psoriatica (PsA) wordt gesteld op klinische gronden. PsA is een heterogeen ziektebeeld met een zeer diverse presentatie en sterk wisselend beloop. Een groot deel van de patiënten met PsA heeft echter een persisterende artritis waarbij toenemende gewrichtsbeschadiging en functieverlies optreedt met als gevolg verlies van kwaliteit van leven. Belangrijk is dat de manifestaties bij PsA verschillende ziektedomeinen kunnen beslaan, te weten perifere artritis, axiale inflammatie, enthesitis, dactylitis en psoriasis van huid en/of nagels. Een reumatoloog zou idealiter ziekteactiviteit in alle domeinen bij de patiënt in ogenschouw moeten nemen bij het maken van een therapiekeuze. Voor de predominant axiale vorm van PsA wordt verwezen naar deel II van deze richtlijn (axiale spondylartropathie).

Er is beperkt bewijs voor effectiviteit van de meeste disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD's) in de behandeling van PsA door het ontbreken van goede studies. Voor leflunomide is een gunstig effect op artritis aangetoond in een placebogecontroleerde studie, en er is enige ondersteuning voor gebruik van sulfasalazine, ciclosporine en methotrexaat (MTX) bij de behandeling van patiënten met PsA. MTX wordt, vooral op grond van ervaring bij de behandeling van reumatoïde artritis (RA) en vanwege het gunstige effect op de huid, beschouwd als hoeksteen van de behandeling bij patiënten met een oligo- of polyarticulaire vorm van PsA. De dosering van MTX en monitoring is als bij de behandeling van RA. Behandeling met een biological is aangewezen, indien een patiënt met PsA onvoldoende response vertoont op behandeling met DMARD's die voldoende lang en adequaat gedoseerd zijn, waaronder een behandeling met MTX in een dosering van 25 mg/week (of de maximaal getolereerde dosis) gedurende ten minste 3 maanden en er persisterende ziekteactiviteit is.

2) welk middel?

Er zijn momenteel 4 biologicals geregistreerd voor de behandeling van PsA: de TNF-blokkerende medicamenten etanercept, infliximab, adalimumab en golimumab. De effectiviteit van deze middelen is aangetoond in placebogecontroleerde studies. Ongeveer de helft van de patiënten in deze studies gebruikte MTX en de andere helft niet, waarvoor werd gestratificeerd bij randomisatie. Voor zover gerapporteerd was er geen evident verschil in effectiviteit van de TNF-blokker tussen de patiënten die wel of geen MTX gebruikten. Er is geen studie die de verschillende middelen direct met elkaar vergelijkt. De effectiviteit van de middelen op het domein artritis lijkt in grote lijnen vergelijkbaar voor alle TNF-blokkers, maar op andere domeinen (psoriasis, dactylitis) zijn er mogelijk verschillen tussen de middelen in de gebruikte doseringen. Wellicht kunnen deze en andere (patiëntgebonden) factoren de keuze voor een specifiek medicament beïnvloeden.

Overigens zijn een aantal andere biologicals ook effectief gebleken bij de behandeling van de artritis bij patiënten met PsA, maar op dit moment zijn deze middelen (nog) niet geregistreerd voor de behandeling van PsA. Het betreft alefacept, abatacept en ustekinumab.

3) optimale dosering

De geregistreerde doseringen voor adalimumab (40 mg sc. per 2 weken), etanercept (50 mg sc. per week) en golimumab (50 mg sc. per maand) zijn zoals bij de behandeling van RA. De geregistreerde dosering voor infliximab is 5 mg/kg lichaamsgewicht iv per 8 weken, en ligt

dus hoger dan de 3 mg/kg lichaamsgewicht die bij RA gebruikelijk is. Er is een kleine studie die suggereert dat infliximab 3 mg/kg lichaamsgewicht ook effectief kan zijn in combinatie met MTX. Er zijn geen theoretische redenen om aan te nemen dat de dosering infliximab bij PsA hoger zou moeten zijn dan bij RA wanneer het gebruikt wordt in combinatie met MTX. Daarom valt te overwegen te starten met infliximab 3 mg/kg lichaamsgewicht, indien voor dit anti-TNF antilichaam wordt gekozen.

4) response, monitoren ziekteactiviteit

In de oude 'richtlijn cq behandeladvies voor het toepassen van TNF-blokkade in de behandeling van artritis psoriatica' (NVR 6 feb 2004) is gekozen voor een onderscheid tussen oligoarticulaire (< 5 ontstoken gewrichten) en polyarticulaire (≥ 5 ontstoken gewrichten) vorm van PsA. Een sterke verbetering van ten minste 1 aangedaan gewricht voor de oligoarticulaire vorm, en een verbetering in ten minste 20% van het aantal aangedane gewrichten voor de polyarticulaire vorm na 3 maanden werd gedefinieerd als responsecriterium. Er is op dit moment geen gevalideerd meetinstrument om de activiteit van (alle domeinen van) PsA vast te leggen. Evenmin is er consensus over wat het behandeldoel bij PsA zou moeten zijn. In klinische studies worden diverse, van RA overgenomen scores voor ziekteactiviteit of responsecriteria gebruikt, zoals DAS(28) of ACR20 respons. Deze scores zijn geschikt voor het aantonen van verschil in effectiviteit op groepsniveau in studieverband, maar de waarde voor het monitoren van de ziekteactiviteit van individuele patiënten met PsA is onduidelijk. Om deze reden lijkt het handhaven van de responscriteria uit de oude richtlijn, te bepalen 3 tot 6 maanden na start met de biological, het meest raadzaam op dit moment.

5) wat bij ineffectiviteit?

Mede gezien het ontbreken van andere alternatieven en op basis van de ervaring bij RA, is het aan te bevelen bij gebrek aan response of verlies van response te switchen naar een andere TNF antagonist. De beperkte beschikbare data ondersteunen deze benadering. Switchen heeft, ook uit kosten oogpunt, de voorkeur boven dosisverhoging indien een TNF-blokker niet (meer) effectief is. Bij de behandeling van PsA is er behoefte aan biologicals met een ander aangrijpingspunt dan TNF-blokkade voor de groep patiënten die hierop niet of onvoldoende respondeert.

6) verlagen dosis, staken en herstarten bij flare

Over het afbouwen en staken van biologicals bij artritis psoriatica is nauwelijks literatuur beschikbaar. Evenmin is er literatuur voorhanden over de effectiviteit van biologicals na herstarten in geval van flare. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op predictie van succesvol afbouwen en staken van biologicals bij patiënten met PsA die langere tijd in remissie zijn.

Aanbevelingen:

1. Behandeling met een biological is aangewezen, indien een patiënt met PsA onvoldoende respons vertoont op behandeling met DMARD's die voldoende lang en adequaat gedoseerd zijn, waaronder een behandeling met MTX in een dosering van 25 mg/week (of de maximaal getolereerde dosis) gedurende ten minste 3 maanden en er persisterende ziekteactiviteit is

2. De effectiviteit van de op dit moment beschikbare biologicals (alle TNF-blokkers) op het domein artritis lijkt in grote lijnen vergelijkbaar, maar op andere domeinen (psoriasis, dactylitis) zijn er mogelijk verschillen in de gebruikte doseringen. Deze factoren kunnen mogelijk de keuze voor een medicament beïnvloeden
3. De geadviseerde startdoseringen voor de TNF-blokkers zijn: adalimumab 40 mg sc. eenmaal per 2 weken, etanercept 50 mg sc. eenmaal per week, golimumab 50 mg sc. eenmaal per maand en infliximab 3 mg/kg lichaamsgewicht iv. in week 0, 2, 6 en vervolgens elke 8 weken
4. Evaluatie van het effect van de biological dient plaats te vinden 3 tot 6 maanden na start, waarbij de therapie kan worden gecontinueerd indien er een sterke verbetering van ten minste 1 aangedaan gewricht is bij de oligoarticulaire vorm (< 5 ontstoken gewrichten) en een verbetering in ten minste 20% van het aantal aangedane gewrichten voor de polyarticulaire vorm (≥ 5 ontstoken gewrichten) van PsA
5. Bij gebrek aan response of verlies van response kan het effectief zijn om te switchen naar een andere TNF blokker. Het wordt niet aanbevolen de dosis van de biological te verhogen