

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

2014 UPDATE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR REUMATOLOGIE

Deze richtlijn is bedoeld om de reumatoloog, werkend conform de kwaliteitseisen van de NVR, een handvat te bieden bij doelmatige behandeling van patiënten met bovengenoemde aandoeningen. Van een richtlijn kan gemotiveerd worden afgeweken in het belang van de individuele patiënt. Een aantal algemene aspecten van veilig gebruik van biologicals komen in deze richtlijn niet aan de orde, verwezen wordt naar de generieke multidisciplinaire richtlijn die in 2010 op initiatief van de NVR werd vastgesteld(1). De huidige richtlijn is gebaseerd op evidence aanwezig in de literatuur eind 2013. Hier wordt volstaan met een korte tekst met beperkte verwijzingen. De richtlijn is voorbereid door een commissie bestaande uit prof dr DL Baeten, dr BJJ van den Bemt, prof dr JJJ Bijlsma (voorzitter), dr AA den Broeder, prof dr JM Hazes, dr IE van der Horst-Bruinsma, dr TLTA Jansen, dr M Janssen, dr AWR van Kuijk, prof dr MAFJ van de Laar, prof dr RBM Landewe, dr MT Nurmohamed, dr MJF Starmans-Kool, dr AEAM Weel en dr GJ Wolbink; en werd besproken op de ledenvergadering van de NVR op 31 januari 2014; vervolgens hebben leden de richtlijn gedurende twee maanden kunnen commentarieren en is deze met 2 kleine aanpassingen op basis van deze commentaren geaccordeerd door het bestuur van de NVR in haar vergadering van 11 april 2014.

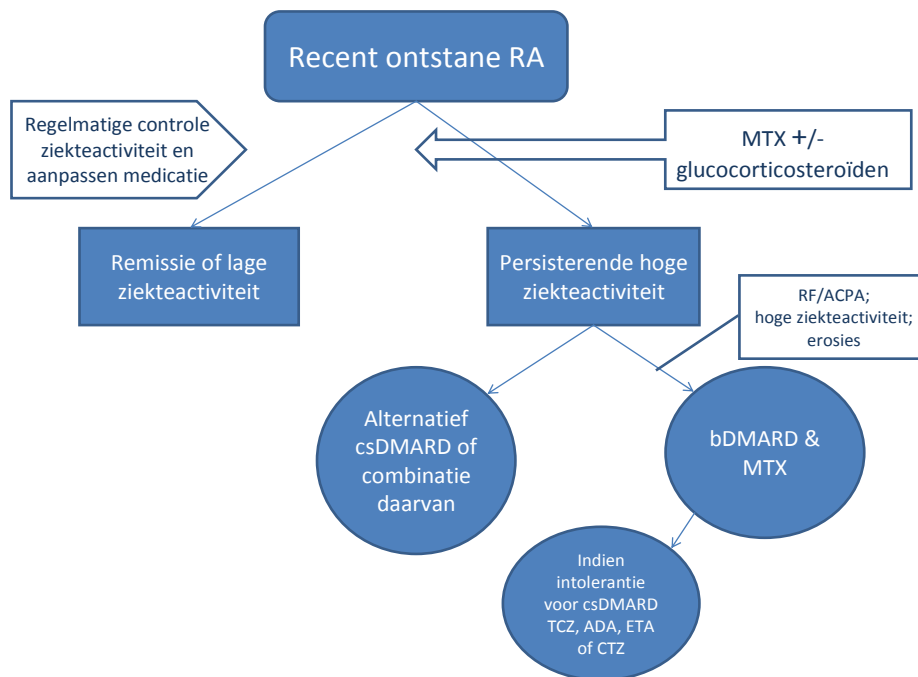
I Reumatoïde artritis

1. Indicatie biological

Diagnose en behandeling van reumatoïde artritis (RA) is beschreven in een CBO/NVR- richtlijn 2009 (2) en de internationale EULAR richtlijn 2013 (3). Hoeksteen in de behandeling is het gebruik van conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), inclusief glucocorticoïden. De laatste jaren is een toenemend aantal biological DMARDs (bDMARDs) ter beschikking gekomen. Om een verantwoord gebruik te garanderen is er behoefte aan een helder standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie op basis van zowel de huidige medisch wetenschappelijk literatuur en inzichten, als van de geldende regelgeving.

Centraal in het medicamenteuze behandelproces staat het vroeg starten met (tenminste) een csDMARD en het streven naar remissie of lage ziekteactiviteit door regelmatige meting van de ziekte activiteit en aanpassen van de medicatie totdat dit doel is bereikt (“tight control” en “treat to target”). Hierbij is methotrexaat (MTX), vaak in combinatie met glucocorticoïden, het middel van eerste keus, mits er geen contra-indicaties zijn bij betreffende

patiënt. Bij intolerantie voor MTX wordt als alternatief een ander csDMARD, zoals sulfasalazine of leflunomide overwogen. Bij hogere ziekteactiviteit kan ook combinatietherapie met meerdere csDMARDs worden overwogen. Als het doel van lage ziekteactiviteit dan wel remissie niet wordt bereikt binnen een termijn van 3 – 6 maanden dan dient men toevoeging van een bDMARD te overwegen, zeker bij patiënten met risico op slechte prognose (gekenmerkt door: RF / ACPA positiviteit, hoge ziekte activiteit bij debuut RA, aanwezigheid van erosies; 3). Bij RA-patiënten zonder risico factoren kan men eerst een alternatief csDMARD, al dan niet in combinatietherapie overwegen. Wanneer geen combinatietherapie van csDMARD met een bDMARD gegeven kan worden bij intolerantie of contra-indicatie voor MTX en leflunomide, kan monotherapie met tocilizumab, adalimumab, etanercept of certolizumab pegol worden overwogen. Voor een schematische weergave zie figuur:



Aanbevelingen:

1. De eerste stap in de behandeling van patiënten met actieve RA bestaat uit tenminste een csDMARD, bij voorkeur methotrexaat, veelal 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 positiviteit, hoge ziekteactiviteit bij debuut RA, erosies):

- Bij een RA-patiënt met slechte prognose wordt toegevoegd van een ander csDMARD of van een bDMARD overwogen;

- Bij een RA-patiënt zonder slechte prognose wordt eerst andere csDMARD (eventueel in combinatie) overwogen.

2. Welk middel

Het toevoegen van een bDMARD aan de behandeling van patiënten met actieve RA ondanks csDMARD therapie, is bewezen effectief en veilig. Voor alle bDMARDs is aangetoond dat combinatie met MTX (of in sommige gevallen een ander csDMARD) effectiever is dan monotherapie met een biological. Daarom wordt aanbevolen biological therapie waar mogelijk te combineren met MTX (of een ander DMARD, zoals leflunomide).

Keuze van het eerste biological na falen op csDMARDs:

In Nederland kan behalve voor een van de TNF blokkers (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab of golimumab) ook gekozen worden voor abatacept of tocilizumab. Evidence om primair te kiezen voor ofwel een TNF blokker, abatacept dan wel tocilizumab als eerste bDMARD is schaars. Zo werden patiënten na onvoldoende effect van MTX gerandomiseerd tussen placebo, infliximab of abatacept als eerste bDMARD; in dit onderzoek bleek de effectiviteit van beide biologicals vergelijkbaar (4). Ook een onderzoek waarbij abatacept met adalimumab werd vergeleken toonde geen verschil in effectiviteit of bijwerkingen (5). In een mixed treatment comparison is op grotere schaal de effectiviteit van verschillende bDMARDs als eerste keus na falen op csDMARDs vergeleken; deze vergelijkingen zijn indirect en er bestaat aanzienlijke heterogeniteit tussen de verschillende RCTs. Deze mixed treatment comparison ondersteunt de onderlinge vergelijkbaarheid van de verschillende biologicals (6). Rituximab is in Nederland niet geregistreerd na falen op een csDMARD, wel na falen op een TNF blokker.

Aanbevelingen:

3. Biological-therapie wordt in combinatie met methotrexaat (of een ander csDMARD zoals leflunomide) gegeven in verband met aangetoond hogere effectiviteit van de combinatietherapie.

3. Optimale dosering

Startdosering: Geadviseerd wordt biologicals te doseren conform het label van de diverse producten (zie tabel I.1). Discussie is er over de dosering rituximab: Twee onderzoeken (7,8) hebben laten zien dat een dosering rituximab van 2 x 500 mg vergelijkbare effectiviteit heeft als de geregistreerde dosering van 2 x 1000 mg. Uit de Image-studie (9), bleek echter dat rituximab 2 x 1000 mg significant (maar klinisch beperkte relevant) betere vertraging van de radiologische schade geeft in vergelijking tot rituximab 2 x 500 mg. Een dosering van 2 x 500 mg rituximab lijkt daarom verantwoord als startdosering bij RA.

Tabel I.1 De geadviseerde startdoserings bDMARDs bij RA:

Infliximab	3 mg/kg op tijdstip 0 – 2 en 6 weken, vervolgens iedere 8 weken
Etanercept	1 x 50 mg/week (of 2 x 25 mg/week)
Adalimumab	40 mg per twee weken
Golimumab	50 mg per 4 weken
Certoluzimab pegol	400 mg op tijdstip 0, 2 en 4 weken en vervolgens 200 mg per 2 weken
Abatacept	IV: 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 Subcutaan 125 mg/week (met of zonder IV oplaaddosis)
Rituximab	2x1000 mgr (geregistreerde dosis) 2 x 500 mg (verdedigbare niet geregistreerde dosis),
Tocilizumab	IV: 8 mg/kg per 4 weken (maximaal 800 mg per infusie) Subcutaan 162 mg/week

Dosis verhoging:

Er zijn geen studies die aanwijzingen geven dat dosisverhogingen of frequenter doseren van genoemde bDMARDs zinvol zijn. Op grond van de huidige gegevens is er geen wetenschappelijke grond om de dosering van deze middelen op te hogen.

Aanbevelingen:

4. Het wordt afgeraden om een biological hoger of frequenter te doseren dan de geregistreerde dosis zoals samengevat in tabel I.1.

4. Response / monitoring

Wanneer een patiënt met recent ontstane RA start met een bDMARD dient adequate monitoring, zowel wat betreft effectiviteit als veiligheid, plaats te vinden. Er zijn goede argumenten om deze monitoring frequent (tenminste iedere drie maanden) te laten plaatsvinden totdat een fase van lage ziekteactiviteit of remissie is bereikt. Monitoring van ziekteactiviteit vindt plaats via een samengestelde index waarbij het aantal aangedane gewrichten en de mening van de patiënt een belangrijke rol spelen, zoals de

DAS, CDAI of SDAI. Wanneer een biological in de eerste 3-6 maanden niet leidt tot een response (gedefinieerd als bijvoorbeeld een DAS28 < 3.2, of daling van tenminste 1.2 punten) spreken we van non-response. Continueren van het bDMARD is dan niet zinvol.

De rol van therapeutisch drugmonitoring bij de behandeling van patiënten met bDMARDs betreft een zich ontwikkelend klinisch en wetenschappelijk veld (10). Bij behandeling met therapeutische antistoffen treed vaak een immuunrespons op tegen het idiootype, het unieke variabele gedeelte van de therapeutische antistof, dat zorgt voor binding aan het target. De hierbij gevormde antistoffen neutraliseren dan het geneesmiddel. Er zijn grote verschillen tussen patiënten in de hoeveelheid anti-drug antistoffen die gevormd wordt. De klinische relevantie van deze antistoffen wordt bepaald door de hoeveelheid geneesmiddel die overblijft. Als al het geneesmiddel wordt geneutraliseerd zal de behandeling niet meer effectief zijn. Indien de concentratie geneesmiddel die overblijft voldoende is voor een maximaal effect zal antistofvorming de werkzaamheid van de behandeling niet beïnvloeden. Voor de klinische praktijk betekent dit dat het zinvol kan zijn om bij patiënten de geneesmiddelconcentratie in het bloed te meten. Indien de concentratie erg laag is kan een anti-drug antistof bepaling zinvol zijn om onderscheid te maken tussen non-compliance, te lage dosering en antistofvorming. Op basis hiervan kunnen patiënten worden geïdentificeerd bij wie de gevonden concentratie mogelijk te laag is voor optimale effectiviteit en ook patiënten bij wie de gevonden concentratie onnodig hoog is. Bij deze laatste groep zou dan het interval van de toediening kunnen worden verlengd om zo kosten te besparen. Bij non-responders met subtherapeutische waarden van het geneesmiddel in het bloed kan overwogen worden om met een ander middel met het zelfde aangrijpingspunt wel therapeutische waarden te bereiken. Bij non-responders met een hoge geneesmiddelconcentratie ligt het voor de hand om een behandeling met een ander aangrijpingspunt te overwegen. 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.

Aanbevelingen:

5. Totdat een fase van lage ziekteactiviteit of remissie is bereikt dient monitoring hiervan via een samengestelde index frequent (tenminste eens per drie maanden) plaats te vinden.

6. Het meten van de geneesmiddelconcentratie *kan* een hulpmiddel zijn bij het evalueren van de behandeling. Vooralsnog wordt routinematige bepaling in de dagelijkse praktijk niet aanbevolen.

5. Keuze bij ineffectiviteit

Bij globaal een derde van de patiënten leiden bDMARDs tot een goed klinisch effect, bij een derde tot een redelijk effect en bij een derde tot onvoldoende effect (11). Het is daarom van belang regelmatig de effectiviteit (bv DAS 28) te meten. Bij ineffectiviteit of verlies van effectiviteit op een bDMARD dient een ander antireumatisch regime gekozen te worden. Wanneer er een redelijk effect maar geen remissie wordt bereikt dient men voor-/nadelen van het continueren van de bDMARD af te wegen, en een switch naar een ander (evt andere klasse) bDMARD of wijziging of toevoeging van een ander csDMARD te overwegen. Bij switchen naar een andere klasse biological dient men een periode in acht te nemen voor uitwassen van biologische effecten, afhankelijk van het preparaat. In feite geeft men een periode twee bDMARDs tegelijkertijd met daarbij extra risico's. Niet van alle combinaties zijn deze risico's voldoende onderzocht. Wanneer er geen gegevens zijn geldt als absolute veiligheidsmarge vijf maal de halfwaardetijd van het gestopte bDMARD. In tabel I.2 staan de wel bekende data samengevat (11-14).

Tabel I.2: Veiligheidshalve dient er een wash-out periode in acht te worden genomen bij staken van het ene biological en starten van een volgend bDMARD.

Van <-> naar	Wash-out periode
TNF A naar TNF B	Geen
TNF naar rituximab	Geen, tenzij verhoogd infectierisico
TNF naar abatacept	Geen
Rituximab naar abatacept	16 weken
Abatacept naar rituximab	8 weken
Overigen	Onvoldoende data

Bij switchen binnen een klasse: bij een tweede TNF-blokker worden hoge retentiepercentages gezien, tenzij er vanwege ineffectiviteit werd geswitcht (12). Hoewel switchen tussen biologicals vanwege ineffectiviteit of toxiciteit geen nadelige effecten lijkt te hebben is er onvoldoende

onderzoek verricht naar de effecten van switchen om niet-medische redenen van het ene preparaat naar een ander.

Aanbevelingen:

7. Wanneer de ziekteactiviteit binnen 3 – 6 maanden onvoldoende daalt dient het betreffende biological te worden gestaakt of vervangen.
8. Wanneer een biological effectief is en geen relevante bijwerkingen veroorzaakt bij een patiënt **mogen niet-medische redenen niet de doorslag geven** om dit specifieke biological te switchen.
9. Wanneer een biological vervangen wordt door een ander bDMARD dient in voorkomende gevallen een wash-out periode in acht te worden genomen. Voor richtlijnen in deze zie tabel I.2

6. Verlagen dosis, staken en herstarten bij flare

Het op proef afbouwen en/of staken van een biological bij RA krijgt steeds meer belangstelling, gezien de mogelijke lange termijn bijwerkingen, het grote en stijgende aantal patiënten dat behandeld wordt en de toenemende kosten. Er zijn bij RA patiënten een aantal onderzoeken (7 RCTs en meer dan 20 ongecontroleerd; (15)) gedaan, waarin bij patiënten in remissie of met lage ziekteactiviteit het biological werd verlaagd of gestaakt. De onderzoeken zijn erg heterogeen met betrekking tot middel, ziekte duur, mate van ziekteactiviteit, gelijktijdig DMARD gebruik, afbouwen of direct stoppen, het gebruikte criterium voor verlies van response/flare en follow-up duur. Het is relevant zich te realiseren dat er eveneens geen gecontroleerde data bestaan over het onbeperkt doorgeven van biologicals, de bewijslast ligt daarom niet alleen bij het verlagen of stoppen (16). In alle onderzoeken werd er afgebouwd als er sprake was van een lage ziekteactiviteit gedurende 6 maanden of meer. Dit werd geoperationaliseerd bij RA als remissie (bv DAS28<2.6) of lage ziekteactiviteit (bv DAS28<3.2). Cruciaal is dat vervolgens intensieve monitoring wordt toegepast wanneer de medicatie wordt afgebouwd, c.q. gestopt.

In lijn met de EULAR aanbevelingen (3) wordt geadviseerd bij patiënten die naast het biological nog andere antireumatische middelen gebruiken - gezien lange termijn veiligheid, effectiviteit en kosten - allereerst eventuele glucocorticoïden in een dosering boven de 7.5 mg/dag af te bouwen, gevolgd door afbouwen van het biological. Vervolgens kunnen dan de resterende glucocorticoïden, gevolgd door csDMARD, worden

afgebouwd en gestopt. Het afbouwen of stoppen van medicatie is een gezamenlijke beslissing van arts en geïnformeerde patiënt. Het is nog niet duidelijk of direct stoppen of eerst afbouwen de betere strategie is (17).

Monitoring en definitie van flare / loss of response

Het is belangrijk patiënten goed te monitoren 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. Na het staken of verlagen van de dosis bDMARD is het aan te bevelen elke 3 maanden de ziekteactiviteit te meten, met tussendoor laagdrempelig contact indien de ziekte subjectief actiever wordt. Verschillende flare / loss of response criteria zijn gebruikt in klinische studies; een gevalideerde definitie is het stijgen van de DAS28 met 1.2 of het stijgen met 0.6 met daarbij ook het behalen van een $DAS28 > 3.2$ (18).

Kans op behoud lage ziekteactiviteit bij lagere dosering / na stoppen

Stoppen met het bDMARD met behoud van lage ziekteactiviteit is minder vaak mogelijk dan verlagen van de dosis, namelijk bij 13-50% van betrokken patiënten (15). De kans op succesvol verlagen of stoppen is sterk afhankelijk van de context: beschikbare data suggereren dat gelijktijdig DMARD gebruik gunstig is, evenals korte ziekteduur en goed functioneren. Hoewel slechts enkele studies dit expliciet beschrijven, lijkt opnieuw ophogen effectief te zijn bij de overgrote meerderheid van de patiënten. Toekomstig onderzoek zal zich moeten richten op verschillende middelen, predictie van succesvol afbouwen en stoppen, kosteneffectiviteit en veiligheid van deze strategieën.

Aanbevelingen:

10. Wanneer bij een patiënt die een biological gebruikt de ziekteactiviteit langdurig (tenminste 6 maanden) laag is ($DAS28 < 2.6$) kan overwogen worden het biological te verlagen door ofwel de dosering te verminderen ofwel het interval te verlengen. Hierbij is frequente monitoring aangewezen.

11. Geadviseerd wordt eerst glucocorticoïden boven 7.5 mg/dag af te bouwen en daarna het bDMARD. Wanneer lage ziekteactiviteit persisteert, kunnen daarna ook het csDMARD, inclusief nog resterende glucocorticoïden worden afgebouwd.

12. Bij een flare moet overwogen worden het biological te herstarten of op te hogen tot maximaal de gelabelde dosering. Wanneer een biological wordt herstart is de effectiviteit waarschijnlijk vergelijkbaar met voorgaande respons.

7. Biosimilars

Biosimilars zijn geneesmiddelen die soortgelijk zijn aan biologicals en worden gedefinieerd als een “biotherapeutisch” product, wat vergelijkbaar is m.b.t. kwaliteit, veiligheid en effectiviteit met een geregistreerd biotherapeutisch referentieproduct (19) (zie ook tabel I.3). Therapeutische vergelijkbaarheid wordt hierbij gedefinieerd als de afwezigheid van een relevant verschil in een belangrijke uitkomstmaat (20). De vereisten voor de EMA om tot registratie van een biosimilar te komen zijn als volgt (21): allereerst in-vitro studies om verschillen in binding en functies tussen de biosimilar en het referentieproduct na te gaan en afhankelijk van de resultaten volgt dan eventueel in-vivo preklinisch onderzoek in relevante diermodellen. De mate van vergelijkbaarheid tussen de biosimilar en referentieproduct, in dit preklinisch onderzoek, bepaalt dan weer de omvang van het klinische onderzoeksprogramma. Gewoonlijk is één vergelijkende farmacokinetische studie, eventueel gecombineerd met farmacodynamisch onderzoek, in een homogene (patiënt)populatie voldoende. Vergelijkbare klinische effectiviteit moet onderzocht worden in gerandomiseerde dubbel-blinde equivalentie trials van voldoende omvang en in homogene patiëntpopulaties, onder de meest sensitieve omstandigheden. Extrapolatie naar andere dan de bestudeerde populaties is mogelijk op basis van het “overall” bewijs van vergelijkbaarheid in combinatie met een adequate onderbouwing. Biosimilars die voor registratie in ontwikkeling zijn, zijn onder meer rituximab, etanercept, adalimumab. In september 2013 is het eerste biosimilar, namelijk dat van infliximab (Inflextra^R, Remsima^R) geregistreerd voor gebruik in Europa bij alle indicaties die ook voor infliximab gelden (EMA, 2013; 22).

Het productieproces van biologicals is complex waardoor variaties in opeenvolgende batches onvermijdbaar zijn. Dat biosimilars af kunnen wijken van het referentie biological is dus aannemelijk. Hetzelfde geldt echter ook voor het referentie biological: de huidige batches wijken af van de oorspronkelijke batches van 15 jaar geleden. De discussie over het wel of niet substitueren van biologische geneesmiddelen met biosimilars is thans volop gaande. Omdat een biosimilar niet alleen gekarakteriseerd wordt door de stofnaam, maar door het gehele productieproces, is het van belang dat traceerbaar moet zijn welk product een patiënt heeft gekregen. De Europese Commissie heeft hierom de geneesmiddelen registratie- autoriteiten van de lidstaten opgedragen ervoor te zorgen dat traceerbaar is

welk specifiek product een patiënt heeft gekregen, en dat de voorschrijver op de hoogte is welk specifiek product aan een patiënt is afgeleverd.

Aanbevelingen:

13. Er zijn geen bezwaren om bij een nieuw te starten biological in plaats van het referentieproduct een geregistreerd biosimilar te geven.

14. Het switchen van een biological naar een biosimilar bij goed responderende patiënten wordt niet aanbevolen.

Tabel I.3. Definities van therapeutische producten (23)

Product	Alternatieve naam	Definitie
Generiek		Exacte kopie van een “small-molecule” geneesmiddel, chemisch geproduceerd, structureel en therapeutisch identiek aan het referentieproduct.
Biosimilar	Vergelijkbaar biotherapeutisch product (WHO)	Een biologisch product dat in hoge mate vergelijkbaar met het referentieproduct wat betreft kwaliteit, veiligheid en effectiviteit en/of veiligheid, zuiverheid en potentie aangetoond met nauwgezet vergelijkingsonderzoek.
2 ^e Generatie biological	Biobetter	Een structureel/functioneel veranderd biologisch product met een verbeterde of andere biologische activiteit t.o.v. het referentie product.
Me-too biological	Non-innovator biological	Een biologisch product ontwikkeld tegen hetzelfde antigeen maar zonder aangetoonde vergelijkbaarheid met het referentieproduct.

Referenties RA:

1. Multidisciplinaire richtlijn Verantwoord gebruik biologicals. NVR (2010)
2. Richtlijn behandeling RA NVR/CBO (2009)
3. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. [Epub ahead of print]
- 4 Schiff M et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1096-1103
- 5 Schiff M et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*-2013-203843. Epub 2013 Aug 20.
- 6 Donahue KE et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of DMARDs. *Ann Intern Med* 2008; 148: 124-134
- 7 Emery P et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active RA despite MTX treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390-1400
- 8 Emery P et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab. (SERENE study). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1629-35
- 9 Cohen SB et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with RA treated with rituximab in combination with MTX. *Ann Rheum Dis* 69; 69: 1158-61
10. Schouwenburg PA van et al. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013, 9: 164-72
- 11 Salliot C et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 266-71.

- 12 Hyrich KL et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti TNF alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis & Rheum* 2007; 56: 13-20.
- 13 Rubbert-Roth A et al. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:: S1. Doi:10.1186/ar2666.
- 14 Schiff M et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with RA who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1708-14.
- 15 van Herwaarden N et al. Down titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD010455. DOI: 10.1002/14651858.CD010455.
16. den Broeder AA et al. Dose REDuction strategy of subcutaneous TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: design of a pragmatic randomised non inferiority trial, the DRESS study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 Oct 24;14(1):299.
17. van der Maas A et al. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1849-54.
18. van der Maas A et al. Construct and criterion validity of several proposed DAS28-based rheumatoid arthritis flare criteria: an OMERACT cohort validation study. *Ann Rheum Dis.* 2013 72:1800-5
19. Weise M et al. Biosimilars- why terminology matters. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 690-693.
20. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) 2009.
21. EMA Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non clinical and clinical issues
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf

22. Kay J et al. Biosimilars to treat inflammatory arthritis: the challenge of proving identity. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1589-93
23. Dörner et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2012;72:322-8

II AXIALE SPONDYLOARTRITIS

1. Indicatie biological.

Axiale SpA kan worden onderscheiden in Ankylosing Spondylitis (AS), waarbij radiologische afwijkingen van de SI-gewrichten aanwezig zijn (vgl de modified New York criteria) en niet-radiologische axiale SpA waarbij (nog) geen radiologische afwijkingen zijn op de rontgenfoto maar wel op de MRI en/of waarbij voldoende klinische kenmerken aanwezig zijn die duiden op axiale SpA. DMARD's zijn niet effectief op de axiale manifestaties van SpA. De behandeling met biologicals, met name blokkade van TNF- α blijkt effectief bij AS (1,2). Het effect van de overige biologicals is minder goed onderzocht in deze groep patienten.

TNF- α blokkers kunnen in combinatie met NSAID's worden voorgeschreven maar zonder MTX gezien het gebrek aan effectiviteit van MTX bij AS. Het percentage patienten met een goede klinische repons ligt in de trials op ongeveer 60%. Trials met alle TNF blokkers tonen verbetering wat betreft BASDAI, BASFI, patient global VAS, SF-36, mobiliteit rug, perifere artritis, enthesitis, acute fase reactie en hemoglobine (1,2). TNF blokkers lijken het meest effectief bij jonge leeftijd, korte ziekteduur, lage BASFI en een verhoogd CRP (3). Axiale manifestaties, perifere artritis en enthesitis reageren over het algemeen goed op de TNF-blokkers. Naast de klinische verbetering neemt ook het onstekingsbeeld op de MRI van de SI-gewrichten en wervelkolom af (4). Daarnaast wordt bij een groot aantal patienten een toename van botmineraaldichtheid geconstateerd (2). Tot op heden ontbreekt echter bewijs dat radiologische progressie met deze TNF- α -blokkerende middelen wordt tegengegaan (5,6).

2. Indicatie voor het starten van anti-TNF- α bij AS (7)

Aanbevelingen:

1. Actieve ziekte bij een patiënt met de diagnose axiale SpA, type AS, die voldoet aan de gemodificeerde New York criteria. Actieve ziekte wordt gedefinieerd als: een BASDAI-score ≥ 4 (0-10) of een of ASDAS $> 2,1$ plus de mening van de behandelende reumatoloog dat anti-TNF-behandeling moet worden gestart, nadat de standaardtherapie heeft gefaald.
2. Indien een patiënt gedurende tenminste 8-12 weken is behandeld met adequate fysiotherapie/hydrotherapie en voorlichting in combinatie met de maximale (of maximaal getolereerde) anti-inflammatoire dosis van

tenminste 2 NSAID's en desondanks klachten houdt is er sprake van falen van de standaardtherapie. Een kortere periode mag worden aangehouden indien deze therapie niet goed wordt verdragen, er toxiciteit optreedt of er contra-indicaties zijn of bij objectieve maten van hoge ziekteactiviteit.

3. Bij alleen **axiale** manifestaties is er geen voorbehandeling met een DMARD noodzakelijk.

4. Ter beoordeling van de response wordt 3 maanden na het starten van de behandeling en daarna minimaal om de 6 maanden de ziekteactiviteit beoordeeld (BASDAI of ASDAS). Response wordt gedefinieerd als BASDAI 50% relatieve verandering of een absolute daling van 2 eenheden (schaal 0-10) of ASDAS verbetering van $\geq 1,1$ (of totaalscore ASDAS $< 1,3$).

5. Daarnaast moet de reumatoloog bepalen of continuering al dan niet zinvol is. De beoordeling door de reumatoloog is gebaseerd op de gegevens van anamnese en lichamelijk onderzoek, BSE en/of CRP.

3. Indicatie voor het starten van anti-TNF- α bij patienten met niet-radiologische axiale SpA:

Patienten met niet-radiologische axiale SpA die niet aan de New York criteria voldoen lijken gunstig te reageren op TNF blokkers (8) maar lange termijn data zijn beperkt.

Op dit moment zijn certolizumab en adalimumab in Nederland geregistreerd voor behandeling van niet-radiologische axiale SpA, **alleen indien** er objectieve tekenen zijn van ontsteking door verhoogd CRP en/of positieve MRI en wanneer er een inadequate respons is op, of intolerantie voor NSAID's. Lange termijn onderzoeken over het effect van anti-TNF- α bij niet-radiologische SpA ontbreken echter nog. Reumatologen dienen zich er van te vergewissen dat de MRI van het sacro-iliacaal gewricht op de juiste manier is verricht en dat de afwijkingen voldoen aan de gangbare definitie van een afwijkende MRI passende bij actieve sacro-iliitis.

Aanbevelingen:

6. Indicatie voor behandeling met anti-TNF bij een patiënt met de diagnose niet-radiologische axiale SpA, wordt gevormd door een combinatie van:

actieve ziekte (gedefinieerd als: een BASDAI-score ≥ 4 (0-10) of een of ASDAS $> 2,1$) **plus** verhoogd CRP en/of actieve sacro-iliitis op MRI, **plus** de mening van de behandelende reumatoloog dat anti-TNF-behandeling moet worden gestart, nadat de standaardtherapie heeft gefaald.

7. Indien een patiënt gedurende tenminste 8-12 weken is behandeld met adequate fysiotherapie/hydrotherapie en voorlichting in combinatie met de maximale (of maximaal getolereerde) anti-inflammatoire dosis van tenminste 2 NSAID's en desondanks klachten houdt is er sprake van falen van de standaardtherapie. Een kortere periode mag worden aangehouden indien deze therapie niet goed wordt verdragen, er toxiciteit optreedt of er contra-indicaties zijn of bij objectieve maten van een hoge ziekteactiviteit.

8. Ter beoordeling van de response wordt 3 maanden na het starten van de behandeling en daarna minimaal om de 6 maanden de ziekteactiviteit beoordeeld (BASDAI of ASDAS). Response wordt gedefinieerd als BASDAI 50% relatieve verandering of een absolute daling van 2 eenheden (schaal 0-10) of ASDAS verbetering van $\geq 1,1$ (of totaalscore ASDAS $< 1,3$).

9. Daarnaast moet de reumatoloog bepalen of continuering al dan niet zinvol is. De beoordeling door de reumatoloog is gebaseerd op de gegevens van anamnese en lichamelijk onderzoek, BSE en/of CRP.

Voor de werkzaamheid van TNF-blokkers op de **extra-articulaire manifestaties**, zoals uveitis, inflammatoire darmziekten en psoriasis, wordt verwezen naar tabel II.1

4. Optimale dosering:

De doseringen van de TNF alfa blokkerende middelen bij axiale spondyloartritis zijn conform de doseringen voor RA, zoals weergegeven in tabel I.1, met uitzondering van Infliximab. Het gunstige effect van infliximab is in een aantal grote placebo-gecontroleerde studies bij AS aangetoond (9). De dosering infliximab bedraagt in deze onderzoeken echter 5 mg/kg intraveneus. Er is echter ook een onderzoek beschreven waarin een dosis van 3 mg/kg eveneens effectief bleek(10).

5. Verlagen doses TNF blokkers, staken en herstarten bij flare:

Op de langere termijn (follow up tot 8 jaar) blijken TNF blokkers effectief te blijven (11). Staken van de anti-TNF- α -behandeling leidt in de

meeste gevallen tot het opvlammen van de ziekte die vervolgens meestal goed reageert op het hervatten van de therapie (12,13). Bij ineffectiviteit kan switchen naar een andere TNF blokker zinvol zijn.

6. Overige biologicals:

Abatacept, rituximab en tocilizumab zijn niet geregistreerd voor axiale SpA.

7. Therapie van extra-axiale manifestaties bij axiale SpA:

Wat betreft de effectiviteit van de vijf verschillende TNF blokkers op de axiale SpA symptomen is geen verschil aangetoond. Wel kunnen de verschillende preparaten een ander effect op extra-axiale manifestaties bezitten (zie tabel II.1); bij de keuze kan dit in de praktijk relevant zijn.

Tabel II.1. Effectiviteit TNF alfa blokkers op extra-axiale manifestaties bij AS.

	Perifere arthritis/ enthesitis	Uveitis	IBD colitis ulcerosa	IBD Crohn	psoriasis
infliximab	+	+	+	+	+
adalimumab	+	+	+	+	+
etanercept	+	+/-	-	-	+
golimumab	+	?	+	?	+
certolizumab	+	?	-	+	+

Perifere artritis:

csDMARD's zijn niet effectief op de axiale manifestaties van AS. Bij perifere artritis zijn voldoende hoog gedoseerde NSAID's en eventuele lokale injecties met glucocorticoïden werkzaam en bij onvoldoende response is sulfasalazine effectief in een dosis van 2000 tot 3000 mg voor artritis. Heeft dit na 3-4 maanden onvoldoende effect dan kan sulfasalazine

worden vervangen door een TNF- α blokker; er is geen onderling verschil in effectiviteit van de huidige TNF α blokkers op de artritis.

Bij enthesitis is, naast rust, lokale glucocorticoidinjectie vaak de eerste keuze. Indien er een indicatie is voor een TNF- α blokker dan blijkt de enthesitis daar meestal ook goed op te reageren.

Aanbevelingen:

10. Bij **perifere artritis**: dient eerst behandeld te worden met een lokale glucocorticoidinjectie (indien mogelijk) en gedurende 3- 4 maanden met sulfasalazine tenminste 2 gram per dag (tenzij er contra-indicaties zijn of de medicatie niet wordt verdragen).

11. Bij **enthesitis** kan behandeling met lokale glucocorticoidinjectie worden overwogen.

12. Wanneer een patiënt met axiale SpA indicatie heeft voor behandeling met een TNF blokker, dan kan de aanwezigheid van **extra-axiale** verschijnselen de keuze van het specifieke preparaat beïnvloeden.

Uveitis

Een acute ontsteking van het regenboogvlies, uveitis anterior, komt bij 25-30% van de AS patiënten minstens een keer in de ziekteperiode voor en verdenking hierop is een spoedindicatie voor verwijzing naar de oogarts. De behandeling door de oogarts omvat meestal lokale therapie met oogdruppels (mydriatica en glucocorticoiden) of een enkele keer een intra-oculaire injectie met glucocorticoiden. Behandeling van refractaire uveitis met TNF- α -blokkers kan zinvol zijn (14), waarbij onderzoeken suggereren dat adalimumab en infliximab een groter effect hebben op de afname van de uveitis aanvallen dan etanercept.

Inflammatoire darmziekten

Inflammatory Bowel Disease (IBD), de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, komen bij 5-10 % van de AS patiënten voor. In geval van IBD bij AS moet terughoudend worden opgetreden met het geven van NSAID's en COXIB's omdat deze middelen de colitis kunnen verergeren. Sulfasalazine heeft een gunstig effect op M. Crohn maar, evenals de meeste andere

immunosuppressiva bij IBD, geen effect op de axiale klachten van AS. Hier tegenover staat dat de TNF- α -blokkers een gunstige symptomatische werking hebben voor zowel AS als voor IBD (15), echter met uitzondering van etanercept (16).

Psoriasis

Psoriasis komt bij ongeveer 10% van de AS patiënten voor. Behandeling van de huidmanifestaties vindt primair plaats door de dermatoloog en omvat meestal lokale therapie met glucocorticoid houdende crèmes of lichttherapie (PUVA). TNF alfa blokkers zijn goed werkzaam op de huidlesies en nagelafwijkingen bij psoriasis en op de axiale en perifere manifestaties van SpA.

Referenties Axiale Spondyloartritis:

1. vd Heijde D, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-8
2. Baraliakos X, et al. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, Advance access published March 16,2012.
3. de Vries MK, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009 15;61(11):1484-90.
4. Braun J, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jun;71(6):878-84
5. Baraliakos X, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Sep;46(9):1450-3.
6. van der Heijde D, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008 May;58(5):1324-31.
7. Braun J, et al. ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Mar;65(3):316-20
8. Sieper J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul 7.

9. Braun J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab- a double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Lancet* 2002;359: 1187-93
10. Maksymowych WP, et al. CANDLE Study Group. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2010; 37(8): 1728-34
11. Braun J et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-5
12. Baraliakos X, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R439-44. Epub 2005 Feb 21.
13. Song IH et al. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in early disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S37-42
14. Braun J, et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2447-51.
15. Rutgeerts P et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2462-76
16. Sandborn WJ et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001 Nov;121(5):1088-94.

III ARTRITIS PSORIATICA (PsA)

1. Indicatie biological

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 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, zoals benadrukt in de EULAR aanbevelingen voor de farmacologische behandeling van PsA (1). Voor de predominant axiale vorm van PsA wordt verwezen naar deel II van deze richtlijn (axiale spondyloartritis).

Er is beperkt bewijs voor effectiviteit van de meeste csDMARDs in de behandeling van PsA door het ontbreken van goede studies. Voor leflunomide is een gunstig effect op artritis aangetoond in een placebogecontroleerd onderzoek (2). Er is enige ondersteuning voor gebruik van sulfasalazine, methotrexaat (MTX) en ciclosporine bij de behandeling van patiënten met PsA (3). Ondanks het ontbreken van overtuigend bewijs voor MTX (4) wordt dit middel, vooral op grond van ervaring bij de behandeling van RA èn 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 en monitoring van leflunomide en MTX is als bij de behandeling van RA.

Behandeling met een biological is aangewezen, indien een patiënt met PsA onvoldoende response vertoont op behandeling met csDMARD die voldoende lang en adequaat gedoseerd zijn, waaronder een behandeling met leflunomide 1d 10 of 20 mg óf 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 6 biologicals geregistreerd voor de behandeling van PsA: 5 TNF-blokkerende medicamenten (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab en certolizumab pegol), alsook de IL-12/IL-23 blokkerende monoklonale antistof ustekinumab. De effectiviteit van deze middelen is aangetoond in placebogecontroleerde onderzoeken (5-10). 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 bDMARD tussen patiënten die wel of geen MTX gebruikten. Er is geen studie die de verschillende middelen direct met elkaar vergelijkt, er is derhalve geen bewijs dat het ene bDMARD effectiever is dan de andere biologicals in de behandeling van PsA. De effectiviteit van de middelen op het domein artritis lijkt in grote lijnen vergelijkbaar voor alle TNF-blokkers. Ustekinumab is een nieuw middel binnen de reumatologie, maar is al sinds 2009 in Nederland geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis. Voor alle biologicals is ook een gunstig effect aangetoond op de meeste extra-articulaire ziektedomeinen (psoriasis, dactylitis, enthesitis), hoewel er mogelijk verschillen zijn tussen de middelen in de aanbevolen doseringen. Wellicht kunnen deze en andere (patiëntgebonden) factoren de keuze voor een specifiek medicament beïnvloeden.

3. Optimale dosering

De geregistreerde doseringen voor adalimumab, etanercept, golimumab en certolizumab pegol zijn zoals bij de behandeling van RA (zie tabel I.1). De geregistreerde dosering voor infliximab is 5 mg/kg lichaamsgewicht iv per gift en ligt dus hoger dan de 3 mg/kg lichaamsgewicht die bij RA gebruikelijk is. 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, waarna de dosis kan worden verhoogd naar 5 mg/kg in geval van ontoereikende klinische respons. Ustekinumab (45 mg

sc.) wordt toegediend middels subcutane injecties op week 0, na één maand en vervolgens 1x per 3 maanden.

4) Response, monitoring

Voor het evalueren van het effect van TNF-blokkade in de behandeling van artritis psoriatica 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- 6 maanden wordt gedefinieerd als responsecriterium. Voor de dagelijkse praktijk ontbreekt een eenvoudig te gebruiken en gevalideerd meetinstrument om de activiteit van (alle domeinen van) PsA vast te leggen. Om deze reden lijkt de response van alleen de gewrichten vooralsnog het meest zinvol. Bij patiënten met belangrijke extra-artculaire ziekteactiviteit (enthesitis, dactylitis) wordt aangeraden om (veranderingen hierin) separaat te documenteren.

5. Keuze bij ineffectiviteit?

Bij gebrek aan response of verlies van response wordt aanbevolen om te switchen naar een andere biological. Switchen heeft, ook uit kosten oogpunt, de voorkeur boven dosisverhoging indien een biological niet (meer) effectief is. Er kan gekozen worden voor het switchen naar een andere TNF antagonist of ustekinumab.

6) Verlagen dosis, staken en herstarten bij flare

Over het afbouwen en staken van biologicals bij artritis psoriatica is nauwelijks literatuur beschikbaar (11). Evenmin is er literatuur voorhanden over de effectiviteit van bDMARD na herstarten in geval van flare. Er zijn momenteel studies gaande die zich 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 csDMARD die voldoende lang en adequaat gedoseerd zijn, dwz een behandeling met leflunomide 1d 10 of 20 mg óf 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 (5 TNF-blokkers en ustekinumab) is niet rechtstreeks vergeleken in een studie, maar lijkt op het domein arthritis in grote lijnen vergelijkbaar.
3. De geadviseerde startdoseringen voor de TNF-blokkers zijn conform de behandeling bij RA. De geadviseerde startdosering ustekinumab is 45 mg sc. in week 0, na 1 maand en vervolgens elke 3 maanden.
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 biological. Het wordt niet aanbevolen de dosis van de biological te verhogen

Referentias Artritis Psoriatica:

1. Gossec L, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71: 4-12.
2. Kaltwasser JP et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004 50: 1939-50.
3. Ash Z, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 319-26.
4. Kingsley GH, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51: 1368-77.
5. Mease PJ, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2264-72.
6. Antoni C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 1150-7.
7. Mease PJ, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3279-89.
8. Kavanaugh A, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 976-86.
9. Mease PJ, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696. [Epub ahead of print]
10. McInnes IB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013
11. Moverley AR, et al. Can biologic therapies be withdrawn or tapered in psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31 (4 Suppl 78): S51-3

Afkortingen

ACPA	anti citrullinated protein antibody
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	ASAS Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
bdMARD	biological disease modifying anti rheumatic drug; biological
CDAI	Clinical Disease Activity Index
csDMARD	conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drug
DAS	Disease Activity Score
EMA	European Medicine Agency
EULAR	European League Against Rheumatism
MTX	methotrexaat
NVR	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
RA	Reumatoïde artritis
RCT	Randomised controlled trial
RF	reumafactor
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36	Short Form health survey (36-vragen)
TNF	Tumor Necrosis Factor α
VAS	Visual Analogue Scale