

**REMISSIE INDUCTIE IN VROEGE REUMATOIDE ARTRITIS**

**COHORT  
VROEGE REUMATOIDE ARTRITIS  
OVERIJSEL**

Reumatologie  
Medisch Spectrum Twente  
Enschede

Dr. H.H. Kuper  
Dr. M. Hoekstra  
Prof. Dr. M.A.F.J. van de Laar

# REMISSIE INDUCTIE IN VROEGE REUMATOIDE ARTRITIS

## INHOUDSOPGAVE

	<i>pagina</i>
Inleiding	3
Doel van de studie	3
Uitkomstmaten	4
Patiënten	
Inclusiecriteria	4
Exclusiecriteria	4
Methode	4
Medicatie	5
Medicamenteuze beleid bij remissie	6
Medicamenteuze beleid bij exacerbatie	6
Co-medicatie	6
Anti-TNF medicatie	6
Follow-up gegevens	7
Statistiek	8
Organisatie	8

**REMISSIE INDUCTIE IN VROEGE REUMATOÏDE ARTRITIS**

Versie 2 18 januari 2007

Auteur: H.H. Kuper  
Medisch Spectrum Twente  
Enschede**Inleiding**

Het besef dat bij de behandeling van reumatoïde artritis (RA) zo vroeg mogelijk gestart moet worden met tweedelijns antireumatica (DMARDs) groeit. Recent onderzoek laat zien dat er vroeg in de ziekte mogelijk sprake is van een zeer kritische “therapeutic window of opportunity”,  $\leq 3$  maanden ziekteduur<sup>1</sup>. Grote cohort studies laten zien dat fluctuaties in ziekteactiviteit leiden tot toename van radiologische progressie, met name bij reumafactor (RF) positieve patienten<sup>2</sup>. Het doel bij de behandeling van recent ontstane RA moet daarom snelle en blijvende remissie zijn.

In de afgelopen jaren zijn meerdere TNF- $\alpha$  antagonisten beschikbaar gekomen voor de behandeling van RA. Zowel monotherapie van TNF-antagonisten als combinaties van conventionele DMARDs met TNF-antagonisten blijken effectief te zijn<sup>3-15</sup>. Quinn e.a.<sup>16</sup> toonden aan dat bij RA-patiënten met een ziekteduur  $< 12$  maanden en een slechte prognose snelle controle van ziekteactiviteit mogelijk was met de combinatie methotrexaat (MTX) en infliximab. Staken van de infliximab leidde niet tot functionele achteruitgang (HAQ) in het daaropvolgende jaar. Bij 7/10 patiënten bleef de ziekte rustig na staken van de infliximab, 2 patiënten hadden toename van ziekteactiviteit, optredend  $\geq 32$  weken na de laatste infliximab toediening, 1 patiënt hield ondanks infliximab actieve ziekte. Deze bevindingen wekken de suggestie dat bij combinatietherapie van MTX+infliximab vroeg in de ziekte infliximab zorgt voor voldoende ‘debulking’ van de ziekte (remissie inductie) waardoor conventionele DMARDs vervolgens in staat zijn de ziekte blijvend te remmen (onderhoudsbehandeling). Patiënten waarbij de RA niet reageert op de ene TNF-antagonist of die een bepaalde TNF-antagonist niet verdragen kunnen vervolgens wel goed reageren op een andere TNF-antagonist<sup>17,18</sup>. In de dagelijkse praktijk blijken patiënten die tijdelijk TNF-antagonisten moeten staken, bijvoorbeeld voor een operatieve ingreep, bij hervatting van het middel weer net zo goed reageren. Ook als met TNF-antagonisten geen remissie wordt bereikt treedt afname van radiologische progressie op<sup>19</sup>. Infecties<sup>12-14,19,20</sup> en mogelijk lymforeticulaire maligniteiten<sup>21</sup> zijn de belangrijkste complicaties bij gebruik van TNF-antagonisten.

Toestemming voor starten van TNF-antagonisten kan momenteel alleen worden verkregen als RA-patiënten tenminste 2 DMARDs gebruikt hebben, waaronder MTX  $\geq 25$ mg/week, en er sprake is van actieve ziekte, DAS28<sup>22</sup>  $> 3,2$ .

**Doel van de studie:**

Doel van de studie is het beschrijven en uiteindelijk ook vergelijken van verschillende remissie inductie behandelstrategieën bij patiënten met recent gediagnosticeerde RA (tijd sinds diagnose  $\leq 3$  maanden). Deze behandelstrategieën sluiten aan bij de dagelijkse praktijk en voldoen aan de huidige regelgeving omtrent het voorschrijven van TNF-antagonisten.

Primaire uitkomstmaat is het bereiken van klinische remissie gedefinieerd als een DAS28 $<2,6$ . Bij de RA-patiënten waarbij met behulp van TNF-antagonisten langdurige remissie ( $\geq 6$  maanden) wordt bereikt proberen we de dosering van de TNF-antagonist te verminderen en uiteindelijk het middel te staken.

## **Uitkomstmaten**

Primaire uitkomstmaat:

- Percentage RA-patiënten dat in remissie komt (DAS28<2,6).

Secundaire uitkomstmaten:

- Percentage patiënten dat in remissie blijft
- Percentage patiënten dat in remissie blijft na staken van de TNF-antagonisten
- Radiologische progressie.
- Beoordelen overeenkomst klinische remissie gedefinieerd als DAS28<2,6 en remissie volgens de Pinals criteria<sup>25</sup>.

## **Patiënten:**

### **Inclusie criteria:**

- Patiënten met recent gediagnosticeerde RA (ACR criteria 1987)
- Leeftijd  $\geq$  18 jaar
- Tijd sinds diagnose  $\leq$  3 maanden
- DAS28 bij start  $>$  3,2
- En/of erosieve afwijkingen op röntgenfoto's van handen en voeten

### **Exclusie criteria:**

- Zwangerschap of zwangerschapswens (ook voor mannen)
- Prednisolon  $\geq$  10 mg/dag

### Voor start anti-TNF:

- lymforeticulaire maligniteit  $<$  2 jaar geleden
- andere maligniteit  $<$  5 jaar geleden
- patiënten met MS of symptomen van MS
- patiënten met hartfalen (NYHA klasse III en IV)
- TBC besmetting/infectie moet voor start van anti-TNF medicatie worden uitgesloten middels een X-Thorax en een PPD (zie richtlijnen NVR)

## **Aantal patiënten:**

Metingen op de polikliniek reumatologie van MST laten zien dat bij ca.100 patiënten per jaar de diagnose RA gesteld wordt. Gezien de omvang van de praktijken in de andere deelnemende ziekenhuizen verwachten we een vergelijkbaar aantal in deze ziekenhuizen. Bij een inclusiepercentage van 50% verwachten we 200 patiënten in 2 jaar in de studie te kunnen includeren.

## **Methode**

Alle patiënten met recent gediagnosticeerde RA op de poliklinieken van Medisch Spectrum Twente(MST) in Enschede, de Ziekenhuis Groep Twente (ZGT) in Almelo en Hengelo en de Isala Kliniek in Zwolle worden gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Patiënten kunnen geïncludeerd worden in de studie als ze voldoen aan de 1987 ACR criteria voor RA<sup>23</sup>, de tijd sinds het stellen van de RA  $\leq$  3 maanden is, de DAS28 bij start  $>$  3,2 is en /of er sprake is van erosieve afwijkingen op röntgenfoto's van handen en/of voorvoeten, ze niet eerder DMARDs gebruikt hebben en 18 jaar of ouder zijn. Zwangere patiënten en patiënten met zwangerschapswens worden uitgesloten van inclusie. Informed consent wordt gevraagd.

## Medicatie:

Om de RA zo snel mogelijk in remissie te kunnen brengen in een zo vroeg mogelijk stadium van de ziekte zal geprobeerd worden optimaal gebruik te maken van de momenteel beschikbare medicamenten en zonodig zo snel mogelijk te starten met TNF-blokkerende medicamenten. De behandeling vindt daarom plaats volgens een vast behandelingschema van medicamenten met tevoren vastgestelde beslismomenten over het aanpassen van de medicatie (zie tabel 1).

Tabel 1: Medicatie protocol, opeenvolgende stappen bij uitblijven remissie (DAS28<2.6).

Week	Medicatie en dosering
Week 0	MTX 15 mg/wk
Week 8	MTX 25 mg/wk
Week 12	MTX+SSZ 2dd1000mg
Week 20	MTX+SSZ 3dd1000mg
Week 24	MTX+adalimumab 40mg/2wk
Week 36	MTX+adalimumab 40mg/wk
Week 48-52	MTX+etanercept 1x/wk 50 mg
1 jr + 3 mnd	MTX+infliximab 3mg/kg/8wk (na gebruikelijke schema 0, 2, 6wk)
1 jr + 6 mnd	MTX+infliximab 3mg/kg/4wk

MTX=metothrexaat, SSZ=sulfasalazine,

Als remissie bereikt wordt met TNF-blokkerende medicamenten zal bij behoud van remissie gedurende tenminste 6 maanden geprobeerd worden de TNF-blokkerende medicamenten weer af te bouwen en eventueel te staken.

Op grond van de bevindingen in de literatuur verwachten we na 2 jaar bij 70% van de RA-patienten klinische remissie te kunnen bereiken (tabel 2).

Tabel 2: Te verwachten remissiepercentages op grond van de literatuur.

Behandeling	DAS 28>3.2	DAS 28 < 2.6	
	% patienten	Cumulatief %	
Week 0	MTX 15 mg/wk	100	-
Week 8	MTX 25 mg/wk	90	10
Week 12	MTX+SSZ 2dd1000mg	87	13
Week 20	MTX+SSZ 3dd1000mg	78	22
Week 24	MTX+adalimumab 40mg/2wk	77	23
Week 36	MTX+adalimumab 40mg/wk	62	38
Week 48-52	MTX+etanercept 1x/wk50mg	45	55
1jr+3mnd	MTX+infliximab3mg/kg/8wk	41	59
1jr+6mnd	MTX+infliximab3mg/kg/4wk	35	65

Op klinische indicatie kan de behandelend reumatoloog afwijken van het medicatie protocol. Bij patiënten met sulfa-allergie wordt in plaats van sulfasalazine hydroxychloroquine gegeven in een dosering van 2 dd 200mg.

MTX-behandeling wordt steeds gecombineerd met foliumzuur 5mg op dag 2 na 15mg MTX/week en op dag 2 en 4 bij 25 mg MTX/week.

Adalimumab is de eerste TNF-antagonist waarmee gestart wordt. De behandeling met TNF-antagonisten moet geschieden volgens de richtlijn van de NVR (zie bijlage 1).

### Medicamenteuze beleid bij remissie (DAS28<2.6)

Bij remissie op MTX 15 mg per week gedurende 6 maanden wordt de MTX dosering verlaagd naar 7,5 mg per week. Als hierna gedurende 6 maanden de remissie blijft bestaan wordt de MTX gestaakt.

Bij remissie op MTX 25 mg per week gedurende 6 maanden wordt de MTX dosering verlaagd naar 15mg per week, na 6 maanden naar 7,5mg per week, daarna gestaakt.

Bij remissie op de combinatie MTX en SSZ gedurende 6 maanden wordt eerst de SSZ afgebouwd met een vermindering van de dosis met 1000 mg per keer. Daarna wordt de MTX per 6 maanden remissie volgens bovenstaand schema afgebouwd.

Bij remissie op combinatietherapie MTX en HCQ gedurende 6 maanden wordt eerst de HCQ afgebouwd naar 1 keer daags 200mg, na 6 maanden gestaakt. Daarna wordt de MTX per 6 maanden remissie volgens bovenstaand schema afgebouwd.

Bij remissie op combinatietherapie MTX en een TNF-antagonist gedurende 6 maanden wordt de toedieningsfrequentie van de TNF-antagonist gehalveerd, na 6 maanden gestaakt. Daarna wordt de MTX per 6 maanden remissie volgens bovenstaand schema afgebouwd.

**Tabel: medicatie beleid bij remissie gedurende 6 maanden.**

	MTX 15 mg	MTX 25 mg	MTX + SSZ 2000	MTX + SSZ 3000	MTX + HCQ	MTX + anti TNF
6 mnd	7.5 mg/wk	15 mg/wk	1000mg/dg	2000mg/dg	200 mg/dg	Frequentie halveren
12 mnd	stop	7.5 mg	stop	1000	stop	stop
18 mnd		stop		stop		
24 mnd						

### Medicamenteuze beleid bij exacerbatie:

Bij een exacerbatie van de RA (DAS 28> 3.2) terug gaan naar het medicamenteuze beleid waarbij remissie aanwezig was.

### Co-medicatie:

Patiënten mogen niet-steroïde anti-inflammatoire medicamenten (NSAIDs) nemen in de gebruikelijke doseringen. Op klinische indicatie mogen intra-articulare corticosteroïd injecties gegeven worden (indien < 4 weken voorafgaand aan de beoordeling van de ziekteactiviteit is er geen remissie). Prednisolon ≤ 10 mg/dag mag worden gegeven.

### Anti-TNF medicatie

#### TBC screening

TBC besmetting/infectie moet voor start van anti-TNF medicatie worden uitgesloten middels een X-Thorax en een PPD. Bij besmetting met/actieve TBC moet eerst adequate behandeling geschieden volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) (zie bijlage 2).

#### Maligniteiten, hartfalen en MS

Patiënten met een lymforeticulaire maligniteit < 2 jaar geleden of een andere maligniteit < 5 jaar geleden in de voorgeschiedenis, patiënten met MS of symptomen van MS en patiënten met hartfalen (NYHA klasse III en IV) worden uitgesloten van behandeling met TNF-antagonisten.

### Follow-up gegevens

Klinische, laboratorium en radiologische bepalingen worden verricht volgens een vast schema, tabel 3. Evaluatie van klinische en laboratorium parameters wordt verricht in week 0, 8, 12, 20, 24 en daarna elke 3 maanden. Onderzoeksverpleegkundigen verrichten bij alle polikliniek bezoeken gewrichtsonderzoek, (aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten (TJC-53 en TSC-44, zie bijlage 3)), laten de visual analog scale (VAS) voor pijn (10cm) en globale gezondheid (VAS-GH) invullen en nemen vragenlijsten gericht op algehele gezondheid (SF36, zie bijlage 4) en functionele beperkingen (HAQ, zie bijlage 5) af. De patiënten worden 1x/jaar beoordeeld door de reumatoloog, op medische indicatie vaker (patiënt gestuurde zorg).

Röntgenonderzoek van handen en voorvoeten wordt verricht in week 0, 26 en 52, daarna jaarlijks. Beoordeling van de röntgenfoto's gebeurt volgens de gemodificeerde Sharp-vanderHeijde score<sup>24</sup>.

Tabel 3. Follow-up gegevens.

	Wk 0	Wk8	Wk 12	Wk 20	Wk 24	Wk 36	Wk 48-52	1jr+ 3 mnd	1jr+ 6 mnd	1jr+ 9 mnd, etc
Informed consent	X									
X-Thorax	X									
Patiënt-karakteristieken	X									
Ziekteactiviteit BSE/CRP/VAS Pijn+GH, TJS53, SJC44	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lab	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
HAQ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SF 36	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Medicatie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bijwerkingen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
X-handen, X-voetvoeten	X				X		X			

### **Statistiek**

In opzet heeft de studie een beschrijvend karakter. Mogelijk kunnen binnen de patiëntengroep verschillende subpopulaties onderscheiden worden. Multivariate regressieanalyse zal gebruikt worden om te kijken of deze verschillen te verklaren zijn uit prognostische factoren als ziekteactiviteit bij inclusie (BSE, CRP, DAS28), IgM-reumafactor, demografische factoren (leeftijd, geslacht), en radiologische schade bij inclusie.

### **Organisatie**

De organisatie is in handen van Dr. H.H. Kuper.

Dr H. H. Kuper, reumatoloog  
Medisch Spectrum Twente  
Ariensplein 1  
7511 JX, Enschede  
Postbus 50000  
7500 KA Enschede

E-mail: [h.kuper@ziekenhuis-mst.nl](mailto:h.kuper@ziekenhuis-mst.nl)

Tel. nr. 053-872450  
Fax nr. 053-4873106.

De CRFs kunnen naar bovenstaand adres worden gestuurd, zodat de data kunnen worden gescand en opgeslagen in een bestand.

De CRFs worden na scannen teruggestuurd, zodat de gegevens in de map van patiënt bewaard kunnen blijven.

Overige personen betrokken bij organisatie:

Prof. Dr. M.A.F.J. van de Laar  
E-mail: [m.vandelaar@ziekenhuis-mst.nl](mailto:m.vandelaar@ziekenhuis-mst.nl)

Dr. M. Hoekstra  
E-mail: [m.hoekstra@ziekenhuis-mst.nl](mailto:m.hoekstra@ziekenhuis-mst.nl)

Beide te bereiken op zelfde adres en telefoonnummer.

## Literatuur

1. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2004;43:906-914.
2. Welsing PMJ, Landewe RBM, van Riel PLCM, Boers M, van Gestel AM et al. The relationship between disease activity and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2082-2093.
3. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-1593.
4. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1238-1244.
5. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-259.
6. Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM et al. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: continued observations. *Arthritis Rheum* 2003;48:1493-1499.
7. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-681.
8. Van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PLCM et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168-1177.
9. Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying anti rheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004(63)508-516.
10. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (safety trial of adalimumab in rheumatoid arthritis) *J Rheumatol* 2003;30:2563-2571.
11. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
12. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-1411.
13. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT study group. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
14. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *NEJM* 2000;34:1594-1602.
15. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, end signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051-1065.

16. Quinn MA, Conaghan G, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal. *Arthritis Rheum* 2005;52:27-35.
17. Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ, Patel S et al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1098-1102.
18. Van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor  $\alpha$  blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1195-1198.
19. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement. *Arthritis Rheum* 2005;52:1020-1030.
20. Maini R, Breedveld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-1563.
21. Feltelius N, Fored CM, Blomqvist P, Bertilsson L, Geborek P et al. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005;64:246-252.
22. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-48.
23. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
24. Vanderheijde DMFM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillier's Clin Rheumatol* 1996;10:435-453.
25. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-1315.

## **BIJLAGEN**

Patiënt informatie

Toestemmingsverklaring patiënt

Richtlijn tuberculose en TNF- $\alpha$ -blokkerende therapie

Richtlijn toepassen van TNF-blokkade in de behandeling van reumatoïde artritis

CRFs:

- Baseline - patiëntkarakteristieken/X-thorax
- Medicatie/bijwerkingen
- Röntgen
- Periodiek - algemeen/laboratorium
- Periodiek - ziekte-activiteit: Ritchie Articular Index
- Periodiek - ziekte-activiteit: Swollen Joint Index
- Periodiek - Health Assessment Questionnaire (HAQ)
- Periodiek - SF-36 Gezondheidstoestand vragenlijst