

DREAM strategie II

Versie 1.1
18 juni 2012

DREAM strategie II

INHOUDSOPGAVE

	<i>pagina</i>
Inleiding	3
Doel van de studie	4
Uitkomstmaten	4
Patiënten	4
Inclusiecriteria	
Exclusiecriteria	
Contraindicaties	
Ethische aspecten en geïnformeerde toestemming	
Aantal patiënten	
Behandeling	6
Behandelschema	
Co-medicatie	
Medicamenteuze beleid bij persisterende remissie	
Medicamenteuze beleid bij exacerbatie	
Gegevensverzameling	9-11
Baseline	
Follow-up	
Datainvoer en verwerking	
Monitoring	
Statistiek	11
Organisatie	10

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”, ≤ 3 maanden ziekteduur¹. Grote cohort studies laten zien dat fluctuaties in ziekteactiviteit leiden tot toename van radiologische progressie, met name bij reumafactor (RF) positieve patienten². Het doel bij de behandeling van recent ontstane RA moet daarom snelle en blijvende remissie zijn³.

Sinds het laatste decennium is het behandelarsenaal voor reumatoïde artritis uitgebreid met de zogenaamde biologicals, te weten TNF-blokkerende middelen (infiximab, etanercept, adalimumab, golimumab en certolizumab-pegol), IL-1 blokkerende middelen (anakinra) en IL-6 blokkerende middelen (tocilizumab), en op cel niveau werkende middelen, te weten T-cel modulatie (abatacept) en B-cel depletie (rituximab). Patiënten met reumatoïde artritis komen in aanmerking voor vergoeding van TNF blokkerende middelen indien er sprake is van actieve ziekte (DAS28 $>3,2$) na falen op tenminste twee conventionele antireumatica, waaronder methotrexaat in een dosering van tenminste 1x/week 25mg⁴. Abatacept, rituximab en tocilizumab kunnen worden voorgeschreven na falen op tenminste één TNF blokker^{5,6}. De biologicals worden in principe gecombineerd met methotrexaat. Anakinra wordt vanwege het bijwerkingen profiel en de geringe effectiviteit vrijwel niet meer voorgeschreven aan patiënten met reumatoïde artritis. Tocilizumab komt pas sinds kort voor vergoeding in aanmerking. De klinische ervaringen zijn hiermee nog zeer beperkt.

Zowel monotherapie van TNF-antagonisten als combinaties van conventionele DMARDs met TNF-antagonisten blijken effectief te zijn⁷⁻¹⁹. Adalimumab en etanercept lijken in meta-analyse en een observationele studie even effectief te zijn, infiximab is mogelijk iets minder effectief²⁶. Bij bereiken van remissie blijkt het bij een deel van de patiënten vervolgens ook mogelijk te zijn infiximab te staken met behoud van remissie en/of functie^{20,21}.

Meerdere gerandomiseerde, gecontroleerde studies hebben laten zien dat door het stellen van stricte behandeldoelen en het stellen van termijnen waarop deze doelen bereikt moeten worden met zonnig protocollaire aanpassing van de medicatie (tight control) leidt tot betere behandelresultaten met hogere remissiepercentages en geringere radiologische progressie^{21,22}. In het DREAM remissie inductie cohort I hebben we laten zien dat een tight control benadering in de dagelijkse praktijk ook zeer goed mogelijk is en leidt tot snelle remissie inductie²³ en betere behandelresultaten en hogere remissie percentages in vergelijking met de conventionele benadering²⁴. Negentig procent van de patiënten bereikt binnen 12 maanden remissie met methotrexaat of een combinatie van methotrexaat met een lage dosering prednisolon of een ander DMARD.

Het is nog niet helemaal duidelijk wat de optimale manier is om de biologicals in de dagelijkse praktijk in te zetten. TNF blokkers worden, door de grote ervaring met deze middelen, beschouwd als de biological van eerste keus, na falen op methotrexaat. Bij circa veertig procent van de patiënten met reumatoïde artritis die worden behandeld met een TNF blokker is na zes maanden sprake van lage ziekte activiteit of remissie en bij zestig procent is sprake van onvoldoende effectiviteit^{25,26}. De Nederlandse richtlijn adviseert bij onvoldoende effectiviteit (DAS28 daling $<1,2$) van een TNF-blokker na drie maanden het middel te staken. In de DREAM studie is echter gebleken dat 37% van de non-responders op 3 maanden alsnog responder werden na 6 maanden behandeling. Dit gold alleen voor patiënten die na 3 maanden een partiële respons van tenminste een DAS28 daling van 0,6 hadden laten zien^{26,27}. Ook Pocock heeft vergelijkbare bevindingen gerapporteerd²⁸. Het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) stelt in haar richtlijn voor de behandeling van reumatoïde artritis voor om 6 maanden te behandelen voordat besloten wordt dat een patiënt non-responder is²⁹. De ervaring van veel reumatologen is dat het bij individuele patiënten zinvol kan zijn de dosis of frequentie van infiximab te verhogen of een tweede TNF blokker te proberen. Een systematic review uit 2007³⁰ laat zien dat bij 53% van de reumatoïde artritis patienten die behandeld worden met TNF blokkers in de gerapporteerde studies een dosis verhoging nodig bleek. Meestal gebeurde dit door de infiximab dosering bij het vaststaande toedieningsinterval te verhogen, een enkele keer vond er verkorting van het toedieningsinterval plaats. De effecten hiervan op de ziekteactiviteit varieerden van een daling van de DAS28 met 0,4-0,7. Dosis verhoging van etanercept leidde niet tot significante dalingen van de ziekteactiviteit. Ook voor adalimumab blijkt dat bij patiënten met een partiële respons op basis van antilichamvorming tegen adalimumab de effectiviteit kan verbeteren door de toedieningsfrequentie te verhogen^{31,32}. Echter, de effectiviteit van dosis verhogingen van de drie TNF blokkerende middelen is beperkt terwijl de kosten verdubbelen³⁰. Dat het switchen naar een tweede TNF blokker zinvol kan zijn hebben veel reumatologen ervaren bij individuele patienten. Dit wordt ook ondersteund door meerdere observationele studies^{33,34,35}. Een recente Zweedse studie³⁶ laat zien dat

de effectiviteit van de eerste en tweede TNF blokker vergelijkbaar zijn, maar dat switchen naar een derde TNF blokker mogelijk minder effectief is. Finckh et al³⁷ verrichtten prospectief onderzoek naar het effect van een tweede of derde TNF blokker versus rituximab bij 116 patiënten die gefaald hadden op tenminste één TNF blokker. Rituximab bleek in deze patiëntengroep effectiever te zijn dan het switchen naar een tweede of derde TNF blokker. Dit laatste blijkt met name te gelden wanneer een eerdere TNF-blokker werd gestaakt in verband met ineffectiviteit.³⁸ Wanneer de TNF-blokker wordt gestaakt in verband met bijwerkingen of andere redenen, dan is de effectiviteit van rituximab vergelijkbaar met een alternatieve TNF-blokker³⁵. Voor abatacept zijn nog geen vergelijkende studies beschikbaar.

Doel van de studie

Doel van de studie is het beschrijven van de klinische effecten van een remissie inductie behandelstrategie bij patiënten met recent gediagnosticeerde RA (tijd sinds diagnose ≤ 1 jaar) in de dagelijkse klinische praktijk. De behandelstrategie sluit aan bij de dagelijkse praktijk en voldoet aan de huidige richtlijnen voor behandeling van reumatoïde artritis en regelgeving omtrent het voorschrijven van biologicals. In 2006 is gestart met een eerste behandelprotocol. Meer dan 600 patiënten zijn in dit cohort geïncludeerd. Het huidige protocol beschrijft de tweede strategie.

Primaire uitkomstmaat is het bereiken van klinische remissie gedefinieerd als een DAS28 < 2,6. Bij de RA-patiënten waarbij met behulp van de behandelstrategie persisterende remissie (≥ 6 maanden) wordt bereikt, wordt geprobeerd achtereenvolgens de dosering van de TNF-antagonist/andere biological en DMARDs te verminderen en het middel te staken. De effecten van deze tweede behandelstrategie zullen vergeleken worden met de resultaten van de eerste behandelstrategie en met conventioneel behandelde patiëntengroepen.

Relevantie

De resultaten van deze studie dragen bij tot een bredere implementatie van reeds bestaande behandelrichtlijnen en 'tight control' behandelplan. De deelnemende patiënten kunnen profiteren van optimale therapie door doelgerichte behandeling, door tijdige medicatieveranderingen bij onvoldoende behandelresultaat (tight control), aanpassingen bij remissie en bij bijwerkingen. De patiënten krijgen tevens hierdoor meer inzicht in het verloop van hun eigen ziekteproces. Het wordt aldus verwacht dat een langdurige suboptimale behandeling van RA voorkomen kan worden en dat patiënten zo spoedig mogelijk het uiteindelijke behandelgoal bereiken: veilig langdurig in remissie.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat:

- Percentage RA-patiënten dat in remissie is (DAS28 < 2,6) op 12 maanden.

Secundaire uitkomstmaten:

- Percentage patiënten dat in remissie is op 6 maanden.
- Verandering van de DAS28 van baseline tot 16, 24, 36 en 48 weken.
- Percentage patiënten met persisterende (≥ 6 maanden) remissie op 12 en op 18 maanden. Tijd tot het behalen van eerste remissie en tot persisterende remissie, op 12 maanden.
- Tijd in remissie op 12 maanden.
- Percentage patiënten dat in remissie blijft na staken van de TNF-antagonisten.
- Percentage patiënten dat in remissie blijft na staken DMARDs.
- Verandering in HAQ score over 0 en 12 maanden
- Verandering in de 8 subschalen van de SF-36 over 0 en 12 maanden.
- Radiologische progressie over 0 en 12 maanden.
- Uitkomsten berekend met remissie criteria anders dan DAS28 < 2,6: ACR-remissie criteria, CDAI, SDAI, ACR/EULAR remissiecriteria.
- Het voorkomen van bijwerkingen: Serious Adverse Events en adverse events.

Patiënten

Alle patiënten met recent gediagnosticeerde RA op de poliklinieken van de deelnemende ziekenhuizen worden gevraagd deel te nemen aan het onderzoek. Patiënten kunnen geïncludeerd worden in de studie als er sprake is van een klinische diagnose RA, de DAS28 bij start > 2,6 is, ze niet eerder DMARDs gebruikt hebben en 18 jaar of ouder zijn. Zwangere patiënten en patiënten met zwangerschapswens kunnen geïncludeerd worden maar zullen een aangepast medicatieschema moeten volgen, dit ter beoordeling van de behandelend reumatoloog. Toestemming om de verzamelde gegevens voor wetenschappelijk onderzoek te gebruiken zal steeds worden gevraagd.

Inclusie criteria

- Patiënten met recent gediagnosticeerde RA, volgens 1) de ACR/EULAR classificatie criteria of 2) een sterke verdenking op RA waardoor een indicatie voor behandeling met methotrexaat bestaat ('klinische diagnose').
- Leeftijd \geq 18 jaar
- DAS28 bij start $>$ 2,6
- Ondertekende geïnformeerde toestemming ('informed consent')

Exclusie criteria

- Bij inclusie gebruik van prednisolon \geq 10 mg/dag
- Bij inclusie reeds gestart op een DMARD of biological

Contra-indicaties

Voor de behandeling met DMARDS en biologicals bestaan absolute en relatieve contra-indicaties. Het bestaan van absolute en relatieve contra-indicaties, zoals zwangerschap of zwangerschapswens, is geen exclusie criterium, maar beperkt het gebruik van de middelen in de strategie. Belangrijke contra-indicaties voor behandeling met anti-TNF en andere biologicals:

- lymforeticulaire maligniteit $<$ 2 jaar geleden
- andere maligniteit $<$ 5 jaar geleden
- patiënten met multiple sclerose of symptomen daarvan
- patiënten met hartfalen (NYHA klasse III en IV)
- TBC besmetting/infectie en hepatitis moeten voor start van anti-TNF medicatie en andere biologicals worden uitgesloten middels een X-Thorax, een PPD en virusserologie

Screening voor contra-indicaties voor anti-TNF en andere biologicals

1. TBC screening

TBC besmetting/infectie moet voor start van anti-TNF medicatie worden uitgesloten middels een X-Thorax en een PPD. De datum van de X-thorax dient daarbij te worden genoteerd. Bij besmetting met TBC (latente zowel als ook actieve TBC) mogen patiënten ingesloten worden maar moet adequate behandeling gestart worden volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR).

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.

3. Anti B-cel therapie

Screening voor start abatacept/ rituximab: volgens het standpunt van de NVR.

4. Screening Hepatitis

Het is gewenst dat een infectie met hepatitis B en/of C serologisch uitgesloten is, voordat met abatacept wordt gestart volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR).

Ethische aspecten en geïnformeerde toestemming

De studie is observationeel en maakt gebruik van gestandaardiseerde verzameling van gegevens die verzameld worden in het kader van de behandeling. De behandeling berust op 'current best practice' en is overeenkomstig de klinische praktijk altijd aanpasbaar aan indicaties, contra-indicaties en patiëntenwens. Er wordt naast de klinische gegevens tot 50 ml. spijsbloed verzameld dat verkregen wordt op een moment dat de patiënt vanwege de zorg een bloedafname heeft.

De patiënten worden mondeling en schriftelijk over de studie geïnformeerd en worden gevraagd om schriftelijk toestemming te geven voor gebruik van de verzamelde gegevens voor wetenschappelijke

doeleinden. De statistische analyse vindt plaats met geanonimiseerde data. In geval van DNA onderzoek zal plaatsvinden binnen de DREAM strategie, zal een amendement aan dit protocol worden toegevoegd.

Aantal patiënten

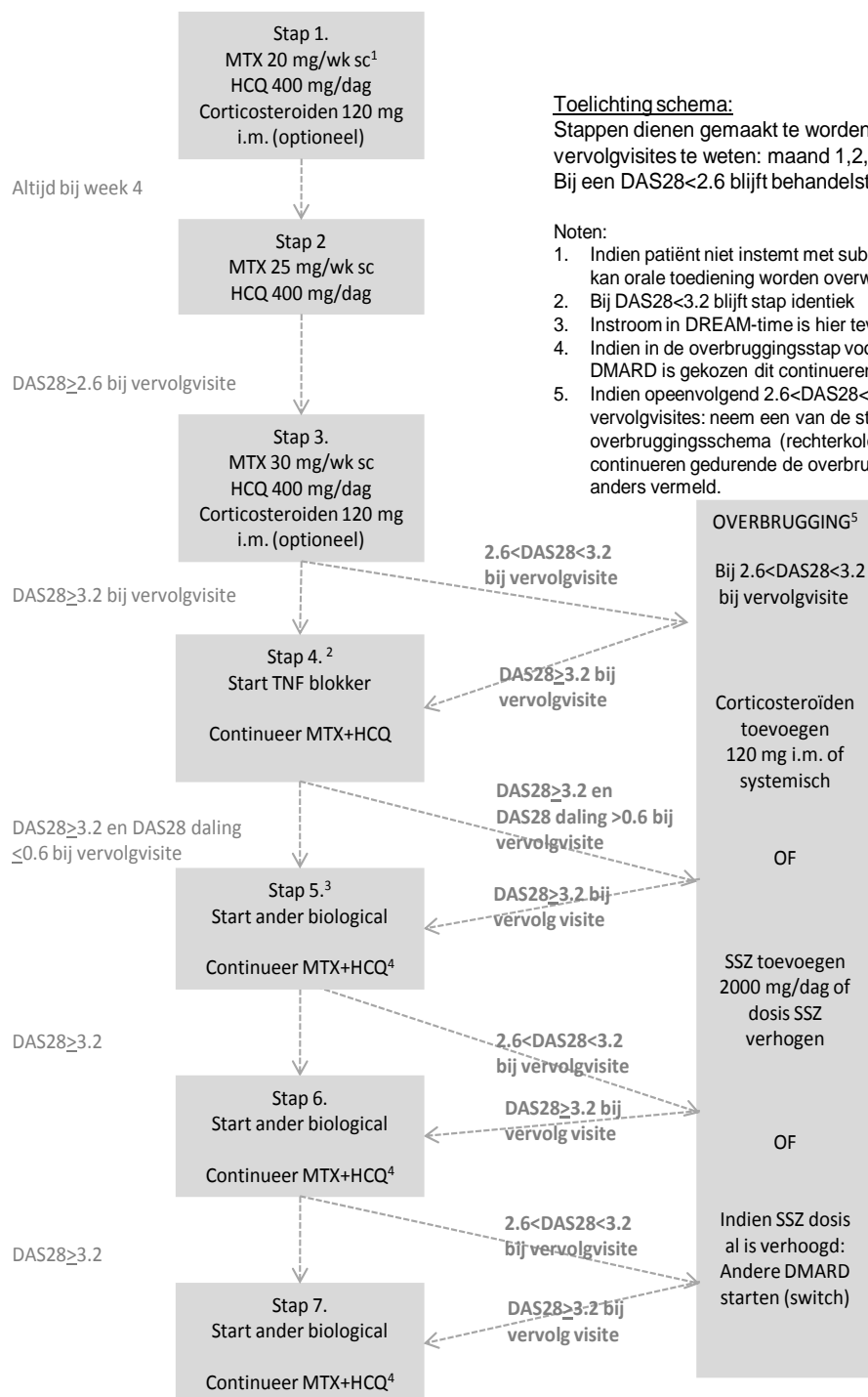
De ervaring met cohort I leert dat we 150-200 patiënten per jaar kunnen includeren met de vier centra die meedoen. Wanneer nieuwe centra meedoen zal dat de inclusie verhogen. Met 200 patiënten en 12 maanden followup, kan een verschil tussen 50% met DAS28 < 2.6 (referentiewaarde) en 60% (laagste doel) aangetoond worden met een alpha van 0.05 (2-zijdig) en een 'power' (1-beta) van 0.80.

Behandeling

Behandelschema

Voor de behandeling wordt een 'tight control' behandelschema gebruikt. Volgens het schema wordt de ziekteactiviteit van de patiënten regelmatig beoordeeld middels de DAS28 en worden op basis daarvan therapieaanpassingen voorgenomen. Het behandelschema voor de behandeling van individuele patiënten is ontworpen door een werkgroep van DREAM, in consensus met de DREAM leden, en in overeenstemming met de richtlijnen van de NVR en de EULAR.

DREAM STRATEGIE II: REMISSIE INDUCTIE IN VROEGE REUMATOIDE ARTRITIS



Toelichting schema:

Op klinische indicatie kan de behandelend reumatoloog afwijken van het behandelingschema. In het algemeen wordt een volgende stap in het behandelingschema genomen als de DAS28_≥2.6, wanneer DAS28<2.6 wordt de behandeling gecontinueerd. Als op 6 achtereenvolgende maanden de DAS28<2.6 is wordt begonnen met afbouwen van de medicatie volgens schema. De volgende principes zijn in het behandelingschema gehanteerd:

- De behandeling wordt gestart met MTX gecombineerd met hydroxychloroquine (HCQ) en corticosteroiden.
- De dosis van MTX wordt zo snel mogelijk opgevoerd, onafhankelijk van de DAS28 maar afhankelijk van de verdraagbaarheid.
- MTX-behandeling wordt steeds gecombineerd met foliumzuur 5mg op dag 2 na 20 mg MTX/week en 10 mg op dag 2 bij 25-30 mg MTX/week.
- Als de behandeling met MTX en HCQ niet een DAS28<3.2 oplevert, wordt gestart met een eerste TNF blokker.
- Als er na 3 maanden geen enkele respons is op de eerste TNF blokker (DAS28>3.2 en DAS28 daling minder dan 0.6) dan is een overstap ('switch') naar een volgende biological geïndiceerd. Als na 3 maanden DAS28>3.2 maar DAS28 daling is groter dan 0.6, een partiële respons, wordt er 3 maanden afgewacht of de respons zich nog doorzet (DAS28<3.2 op 6 maanden na start van de anti TNF blokker)
- De behandeling met TNF-blokkers en andere biologicals moet geschieden volgens de richtlijnen van de NVR en EULAR richtlijnen.
- Wanneer er sprake is van persisterende remissie (DAS28<2.6 voor 6 achtereenvolgende maanden) wordt de medicatie volgens schema afgebouwd, te beginnen met biologicals.
- Op klinische indicatie kan of op enig moment sulfasalazine aan de medicatie worden toegevoegd, bijvoorbeeld bij persisteren van lage ziekteactiviteit: 2.6<DAS28<3.2. Starten met 2dd1000mg sulfasalazine volgens vigerende protocollen met beoordeling van het effect na 8 weken. Zonodig dan de sulfasalazine dosering verhogen naar 3dd1000mg (40 mg/kg/dag)met beoordeling effect na 4 weken. Indien de DAS28 opeenvolgend 2 maal onder 2.6 daalt (persisterende remissie), sulfasalazine weer staken.

Co-medicatie:

Patiënten mogen niet-steroïde anti-inflammatoire medicamenten (NSAIDs) nemen in de gebruikelijke doseringen. Op klinische indicatie mogen intra-articulaire corticosteroid injecties gegeven worden (indien < 4 weken voorafgaand aan de beoordeling van de ziekteactiviteit is er geen remissie). Prednisolon ≤ 10 mg/dag mag worden gegeven. Het gebruik van DMARDs en anti-TNF wordt in principe voorgeschreven door het behandelingschema, maar 'escape' therapie is toegestaan. Sulfasalazine of leflunomide kunnen gebruikt worden in plaats van MTX, als de laatste gecontraïndiceerd is.

Medicamenteuze beleid bij persisterende remissie (DAS28<2.6, ≥ 6 maanden)

Als remissie bereikt wordt met DMARDs en/of biologicals zal bij behoud van remissie gedurende tenminste 6 maanden, geprobeerd worden medicamenten weer af te bouwen en eventueel te staken, te beginnen bij de biologicals en vervolgd met de DMARDs volgens onderstaand schema.

MTX en HCQ

- Bij remissie op de combinatie MTX en HCQ gedurende 6 maanden wordt eerst de HCQ afgebouwd naar 1dd200mg en vervolgens na 6 maanden gestaakt. Daarna wordt de MTX per 6 maanden remissie volgens bovenstaand schema afgebouwd.
- Bij remissie op MTX 30 mg per week gedurende 6 maanden wordt de MTX dosering verlaagd naar 25 mg per week, en vervolgens per 6 maanden naar 15 mg per week, 7,5 mg per week, en daarna 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 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.

MTX en TNF antagonist

Wanneer remissie bereikt wordt op 1x/2 weken 40mg adalimumab subcutaan wordt na tenminste 6 maanden (persisterende remissie) de adalimumab gestaakt.

Bij remissie op een dosering van 1x/week 50mg etanercept subcutaan wordt na tenminste 6 maanden remissie (persisterende remissie) etanercept gestaakt.

Bij remissie op infliximab wordt bij 3mg/kg/4weken wordt na tenminste 6 maanden remissie (persisterende remissie) infliximab gestaakt.

Vervolgens wordt/worden de overblijvende DMARD(s) volgens eerder genoemd schema afgebouwd.

Voorwaarde is steeds persisterende remissie.

MTX en andere biological

Bij persisterende remissie bij gebruik van de overige biologicals: bij tenminste 6 maanden remissie wordt het middel gestaakt. Daarna worden indien mogelijk het DMARD/de DMARDs afgebouwd.

POEET-afbouwschema

Er zijn initiatieven om een standaard afbouwschema voor patiënten onder behandeling met biologicals te ontwikkelen. Indien er voor het afbouwen een standaard protocol (genaamd POEET) verschijnt zal dit protocol hierop worden aangepast.

Tabel 1: medicatie beleid bij remissie gedurende 6 maanden.

	MTX 15 mg	MTX 25 mg	MTX 30mg sc	MTX +HCQ 2dd200mg	MTX + Ada'mab 40mg/wk	MTX + etanercept
6 mnd	7.5 mg/wk	15 mg/wk	25mg/wk	1dd200mg	40mg/2wk	50mg/2wk
12 mnd	stop	7.5 mg	15mg/wk	stop	stop	stop
18 mnd		Stop	7,5mg/wk			
24 mnd			stop			

Medicamenteuze beleid bij exacerbatie:

Bij een exacerbatie van de RA (DAS 28 > 2,6; bij anti-TNF > 3,2) teruggaan naar de laatste effectieve behandeling.

Gegevens verzameling

Baseline

Als de diagnose 'RA' gesteld is volgens de ACR/EULAR classificatie criteria voor RA, of als op klinische gronden de verdenking op RA zo sterk is dat de behandelend arts een behandeling met MTX vanwege de indicatie RA wil starten ('klinische diagnose'), wordt de patiënt onderzocht voor het risico op bijwerkingen. Deze screening omvat een X-thorax, lever enzymen (AST of ALT) albumine, hepatitis serologie, creatinine en totaal aantal bloedcellen. Op baseline worden demografische gegevens (leeftijd, geslacht) vastgelegd, maar ook diagnostische gegevens (duur van de symptomen, reumafactor titer, anti-CCP titer, aangedane gewrichten, CRP, BSE) en of de patiënt toestemming geeft voor het gebruik van de gegevens voor onderzoek.

De gegevensverzameling berust op de gegevens die standaard worden verzameld in de klinische praktijk. Alle klinische gegevens worden verzameld door de behandelend arts, of door een gespecialiseerde verpleegkundige. Alle assessoren zijn getraind voor het verrichten van gewrichtsscores. Klinische, laboratorium en radiologische bepalingen worden verricht volgens een vast schema, zie tabel 2. Evaluatie van klinische en laboratorium parameters wordt verricht in maand 0, 2,4,6,9 en 12 en daarna elke 3 maanden. In remissie is de visitefrequentie en het afbouwschema eens per 6 maanden.

Gespecialiseerd verpleegkundigen verrichten bij alle polikliniek bezoeken gewrichtsonderzoek, (aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten. Idealiter is een gewrichtsonderzoek van TJC53 en SJC44 wenselijk. Minimaal dient de TJC28 en SJC28 worden bepaald (zie bijlage 3), laten visual analogue scales (VAS, 10 cm.) voor pijn, , globale ziekteactiviteit invullen en laten vragenlijsten gericht op algehele gezondheid (SF36, zie bijlage 7) en functionele beperkingen (HAQ, zie bijlage 7) invullen . De reumatoloog of de verpleegkundige vullen hun beoordeling van de globale ziekteactiviteit van de patiënt in. De patiënten worden in ieder geval 1x per jaar beoordeeld door de reumatoloog, op medische indicatie vaker.

Röntgenonderzoek van handen en voorvoeten wordt verricht in maand 0, na 1, 2 en 3 jaar. Beoordeling van de röntgenfoto's gebeurt in chronologische volgorde door 2 onafhankelijke beoordelaars volgens de gemodificeerde Sharp-vanderHeijde score .³⁹

Follow-up

De follow-up visites vinden plaats op maand 2, maand 4, maand 6, maand 9, maand 12 en zo verder. In geval van remissie > 6 maanden is de visitefrequentie eens in de 6 maanden.

Tijdens de follow up visites wordt de BSE en de CRP bepaald, de VAS schalen afgenomen en wordt tenminste een 28SJC en een 28TJC gedaan. Deelnemende klinieken kunnen ook kiezen voor een 44SJC en een 53TJC, volgens de standaard. Met de gegevens wordt door de verpleegkundige of de arts de DAS28 bepaald.

Medicatie dosis, co-medicatie, co-morbiditeit en bijwerkingen, en redenen om van medicatie te veranderen worden standaard bijgehouden. De HAQ wordt iedere visite door de patiënt ingevuld. De generieke gezondheidsvragenlijst SF-36 op baseline en na 12 maanden.

Tabel. Follow-up gegevens.

	MND 0	MND 2	MND 4	MND 6	MND 9	MND 12	1jr+ 3 mnd	1jr+ 6 mnd	1jr+ 9 mnd, etc
Informed consent	X								
Inclusiemail/fax	X								
Diagnose items - EULAR/ACR - ACR	X								
X-Thorax	X								
Patiënt- Karakteristieken	X								
Sociodemografie [§]	X					X			
BSE/CRP	X	X	X	X	X	X	X	X	X
VAS Pijn + VAS Ziektactiviteit + VAS Assessor	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TJC53, SJC44 Of TJC28, SJC28	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Reumafactor en Anti-CCP*	X					X			
DNA**	X								
Spijtserum 10 ml	X								
HAQ	X	X	X	X	X	X	X	X	X
SF-36	X					X			
Medicatie	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bijwerkingen	X	X	X	X	X	X	X	X	X
X-handen en X-voorvoeten ⁺	X					X			

[§] Sociodemografie: op tijdstip 0 en elke 12 maanden herhalen

* Anti-CCP test en reumafactor bepaling de eerste 3 jaar jaarlijks herhalen in geval van negatieve test-uitslag.

** DNA: Zodra medisch ethische goedkeuring hiervoor is afgegeven.

+ X-handen en voorvoeten op tijdstip 0, de eerste 3 jaar jaarlijks en daarna elke 3 jaar

Data invoer en verwerking

De verzamelde onderzoeksgegevens kunnen op verschillende manieren aangeleverd worden: rechtstreekse data invoer in ROMA (een web-based programma), Teleform formulieren die naar het datacentrum gefaxt worden en digitale aanlevering van data. Combinaties van bovenstaande methodes zijn mogelijk. Elektronische data aanlevering, veelal rechtstreeks uit lokale EPD's, wordt in overleg met het betreffend ziekenhuis met regelmatige tussenpozen naar het datacentrum verzonden. Voor het up to date houden van de database is het belangrijk dat de papieren visites binnen 2 weken na afname gefaxt worden naar het datacentrum 084-7200560. Medicatie en comorbiditeiten registratie, indien op papier bijgehouden, worden alleen indien er veranderingen zijn aangebracht gefaxt naar het coördinerend centrum. Papieren CRF formulieren kunnen na 1 jaar vernietigd worden. Op het datacentrum is van deze lijsten een digitale kopie aanwezig.

Monitoring

De onderzoeksgegevens worden door het DREAM datacentrum, gevestigd op de afdeling reumatische ziekten van het UMC St Radboud verwerkt en gecontroleerd. 1 à 2 maal per jaar vindt er een monitorvisite plaats bij de deelnemende ziekenhuizen. Tijdens deze monitorvisites wordt steekproefsgewijs de data in de CRF's vergeleken met hetgeen in de status of EPD staat. Daarnaast wordt de voortgang van het onderzoek met de onderzoeksverpleegkundigen doorgesproken. Het monitorverslag, dat naar aanleiding van de monitorvisite geschreven wordt, vermeld per patiënt de eventuele onduidelijkheden/vragen en in het algemeen de voortgang van de DREAM in betreffend ziekenhuis. Het verslag wordt naar de verpleegkundigen en verantwoordelijke reumatoloog gestuurd. De antwoorden op de vragen worden bij voorkeur binnen 1 maand doorgegeven aan het datacentrum. Bij urgente vragen, bv over biological gebruik, wordt er telefonisch of per mail contact opgenomen met betreffend ziekenhuis.

Statistiek

De studie is observationeel. Primair worden de uitkomsten zoals beschreven geanalyseerd voor de 'intention to treat' populatie en voor de 'per protocol' populatie apart, met standaard statistische methoden.

De mogelijkheid voor verdere analyse bestaat in de analyse van de voorspelling van respons/non-respons middels predictiemodellen, en in de vergelijking van de effecten van de uitkomsten van de eerste strategie met deze uitkomsten. Het gaat dan om een quasi-experimentele vergelijking waarbij er zo mogelijk gecorrigeerd moet worden voor prognostische verschillen tussen de beide populaties.

Organisatie en vragen

De organisatie is in handen van DREAM.

In geval van vragen kan contact worden gezocht met Thea van Gaalen.

t.vangaalen@reuma.umcn.nl

0243610192

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. Schipper LG, Fransen J, den Broeder AA, Van Riel PL. Time to achieve remission determines time to be in remission. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R97.
4. Richtlijn NVR: het toepassen van TNF blokkade in de behandeling van reumatoïde artritis, november 2003.
5. Standpunt NVR: indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met de selectieve T-cel modulator abatacept (april 2008).
6. Standpunt NVR: indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met rituximab (april 2008).
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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-tumour necrosis factor α monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168-1177.
13. 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.
14. 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.
15. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
16. 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.
17. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J et al. Infliximab (chimeric anti-tumour 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.
18. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *NEJM* 2000;34:1594-1602.
19. 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.

20. 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.
21. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(6):406-415.
22. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9430):263-269.
23. Kuper I, Hoekstra M, ten Klooster P, Vermeer M, Haagsma C et al. Remission can be achieved in 50% of early rheumatoid arthritis patients after 25 weeks in daily clinical practice. Abstract OP-0003, Eular 2008.
24. Schipper L, Vermeer M, Kuper I, Hoekstra M, Haagsma C et al. Tight control aiming at a DAS28 remission is more effective in reaching high remission rates than usual care in rheumatoid arthritis. Abstract 1618, ACR 2009.
25. Van Vollenhoven RF. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis* 2007;66:849-851.
26. Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, De Gendt CM, De Rooij DJ, Brus HL, Van Oijen PC, Van Riel PC. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis*. 67(9):1229-34, 2008
27. Kievit W. et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:844.
28. Pocock et al. *Rheumatol* 2008;47:1726.
29. NICE
30. Ariza-Ariza R, Navarro-Savabia F, Hernandez-Cruz B, Navarro-Compan Vtoyos J. Dose escalation of anti-TNF α agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology* 2007;46:529-532.
31. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohammed MT, Stapel S, Lems WF et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921-926.
32. Radstake TRDJ, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FHJ, Enevold C et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008-e-Pub 19 nov.
33. 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.
34. 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 α blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1195-1198.
35. Blom M, Kievit W, Fransen J, Kuper IH, den Broeder AA, De Gendt CM, Jansen TL, Brus HL, van de Laar MA, van Riel PL. The reason for discontinuation of the first tumor necrosis factor (TNF) blocking agent does not influence the effect of a second TNF blocking agent in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 36(10):2171-7, 2009
36. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology* 2008;47:507-513.
37. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1417-1423.
38. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Möller B, Walker UA et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010;69:387-393.
39. Vanderheijde DMFM. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillier's Clin Rheumatol* 1996;10:435-453.

40. 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.

BIJLAGEN

Patiënt informatie

Toestemmingsverklaring patiënt

Links naar website EULAR en NVR

CRFs:

- Baseline – patiëntkarakteristieken, ACR 1987 criteria, ACR-EULAR classificatie criteria, X-thorax
- Medicatie/bijwerkingen
- Röntgen
- Periodiek - algemeen/laboratorium
- Periodiek - ziekte-activiteit: Ritchie Aticular Index
- Periodiek - ziekte-activiteit: Swollen Joint Index
- Periodiek - Health Assessment Questionnaire (HAQ)
- Periodiek - SF-36 Gezondheidstoestand vragenlijst