

Richtlijn

5

Verantwoord gebruik van biologicals

10

15

20

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)

In samenwerking met

25 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen (NGMDL)

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

Nederlandsche Internisten Vereniging (NIV)

Reumapatiëntenbond

30

Met ondersteuning van

Afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten

Financiering

35 De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (= SKMS)

Colofon

Richtlijn Verantwoord gebruik van biologicals

5 © Copyright NVR

10 Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk

15 of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) is een wetenschappelijke vereniging voor professionals betrokken bij zorg, onderwijs en onderzoek ten behoeve van patiënten met reumatische ziekten.

20

De afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialist adviseert de wetenschappelijke verenigingen op het gebied van kwaliteitsbeleid, de ontwikkeling van richtlijnen, indicatoren en visitatiemethodiek.

25



Inhoudsopgave

	Samenvatting.....	4
	Inleiding.....	13
5	Hoofdstuk I Voorafgaande aan de behandeling met biologicals.....	21
	Uitgangsvraag 1.....	21
	Uitgangsvraag 2.....	23
10	Hoofdstuk II Bijwerkingen van biologicals.....	27
	Uitgangsvraag 3.....	27
	Uitgangsvraag 4.....	33
	Uitgangsvraag 5.....	39
	Uitgangsvraag 6.....	44
15	Hoofdstuk III Zwangerschap en biologicals.....	51
	Uitgangsvraag 7.....	51
	Hoofdstuk IV Biologicals en (operatieve) ingrepen.....	60
20	Uitgangsvraag 8.....	60
	Hoofdstuk V Follow-up van de behandeling met biologicals.....	65
	Uitgangsvraag 9.....	65
25	Hoofdstuk VI Biologicals en vaccinatie.....	70
	Uitgangsvraag 10.....	70
	Hoofdstuk VII De behandeling met biologicals.....	74
	Uitgangsvraag 11.....	74
30	Hoofdstuk VIII Langdurig verblijf elders.....	77
	Uitgangsvraag 12.....	77
	Literatuur.....	84
35	Appendix 1 Literatuuronderzoek.....	93
	Appendix 2 Patiëntenperspectief – rapportage focusgroep.....	95
	Appendix 3 Evidence tabellen.....	100
	Appendix 4 Belangenverklaringen.....	109
40	Appendix 5 Behorende bij uitgangsvraag 2.....	111
	Appendix 6 Behorende bij uitgangsvraag 6.....	114
	Appendix 7 Afkortingenlijst.....	115

Samenvatting

In onderstaande samenvatting staat een opsomming van de uitgangsvragen en aanbevelingen die in de richtlijn zijn beschreven om het verantwoord gebruik van biologicals bij IMID (=Immune Mediated Inflammatory Disorders) patiënten te ondersteunen.

5 Uitgangsvraag 1

Welke aspecten over de te behandelen aandoening en eventuele comorbiditeit dient een behandelaar voorafgaande aan de behandeling met biologicals vast te stellen?

De volgende aspecten dient een voorschrijver van biologicals voorafgaande aan een behandeling vast te stellen:

- Is de diagnose correct gesteld?
- Is de ernst en de fase van de ziekte correct vastgesteld?
- Is het biological geregistreerd voor deze diagnose, en ernst en fase van de ziekte?
- Zijn er contra-indicaties? (actieve of opportunistische infecties in het bijzonder tuberculose, hepatitis B en C, of –geplande- zwangerschap)
- Zijn er maligniteiten in de voorgeschiedenis?
- Is er sprake van co-morbiditeit(en), en/of co-medicatie(s)?
- Wat zijn de alternatieve behandelingen?

Voordat met de behandeling van biologicals wordt gestart, dient de voorschrijver zich te vergewissen van de vergoeding en dit zo mogelijk te regelen met de zorgverzekeraar van de patiënt.

10

Uitgangsvraag 2

Als de indicatie voor een biological is gesteld, hoe wordt de IMID patiënt geïnformeerd en betrokken bij de keuze, de monitoring en het eventueel staken wegens bijwerkingen of ineffectiviteit?

De hulpverlener die een patiënt een biological wil voorschrijven:

- informeert de patiënt over de aard en het doel van de behandeling;
- informeert de patiënt over de te verwachten effecten en risico's van de behandeling;
- informeert de patiënt over de alternatieve behandeling(en);
- informeert de patiënt over de voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden voorafgaand aan en tijdens de behandeling;
- betreft de patiënt in de besluitvorming en verkrijgt toestemming van de patiënt of diens wettelijke vertegenwoordiger voor de behandeling;
- voert de behandeling uit en houdt een dossier bij conform de geldende professionele standaard (richtlijnen, protocollen en gebruiken);
- informeert de patiënt waar hij terecht kan met vragen en/of complicaties.

15

De hulpverlener streeft naar goede en gelijkwaardige communicatie met de patiënt. Hierbij is het aan te bevelen om de patiënt waar mogelijk te helpen en te stimuleren de kennis en vaardigheden

te verwerven om bewuste keuzes te kunnen maken over zijn gezondheid.

De hulpverlener informeert de patiënt over aspecten die van belang zijn bij de behandeling met biologicals, zodat de patiënt betrokken is in het afwegingsproces en zelf actief kan meedenken in het zorgproces.

De hulpverlener informeert de patiënt over belangrijke beslispunten en keuzemogelijkheden. Toegankelijke informatie en een open communicatie zijn daarvoor van cruciaal belang.

Uitgangsvraag 3

- 5 Hoe kunnen infecties, als bijwerking van biologicals, worden voorkomen, en indien deze optreden, hoe kunnen zij worden behandeld?

Voor de start van TNF α -blokkers dient bij patiënten screening plaats te vinden op de aanwezigheid van (latente) tuberculose. Bij aanwezigheid van actieve of latente tuberculose dient behandeling plaats te vinden volgens huidige richtlijnen. Zie hiervoor de NVR richtlijn tuberculose, 2003 en CBO-IBD richtlijn 2009.

Voor de start van TNF α -blokkers dient bij patiënten screening plaats te vinden op hepatitis B (EULAR en ECCO richtlijnen).

Het wordt aanbevolen dat patiënten die biologicals gebruiken jaarlijks een influenzavaccinatie aangeboden krijgen.

Bij behandeling met biologicals valt pneumococcenvaccinatie te overwegen. Indien men bij een patiënt die behandeld wordt met Rituximab besluit om te vaccineren, wordt aanbevolen deze vaccinatie voorafgaand aan de behandeling te geven.

10

Bij actieve, ernstige infecties dient geen aanvang te worden gemaakt met de behandeling met biologicals

Bij intercurrente, ernstige infecties dient het gebruik van biologicals tijdelijk te worden onderbroken. De behandeling van deze infecties is niet anders dan gebruikelijk.

Uitgangsvraag 4

- 15 Hoe kunnen allergische reacties of vorming van antistoffen tegen biologicals, als bijwerking van biologicals, worden voorkomen, en indien deze optreden, hoe kunnen zij worden behandeld?

Ter preventie van allergische reacties (al dan niet gerelateerd aan antistofvorming) wordt aanbevolen om

- bij patiënten met RA en de ziekte van Crohn biologicals te combineren met het gebruik van een ander immunosuppressivum, zoals MTX bij RA of thiopurines bij IBD;

- bij patiënten met de ziekte van Crohn bij gebruik van infliximab te starten met 5 mg/kg in een behandelprogramma van 0-2-6 weken en infusies eventueel te combineren met hydrocortison;
- bij alle andere aandoeningen kunnen geen aanbevelingen geformuleerd worden wegens gebrek aan literatuur.

Bij optreden van milde lokale/infusiereacties dient de infusiesnelheid te worden verminderd.

Om herhaling van milde lokale/infusiereacties te voorkomen valt, voorafgaand aan een volgende infusie, toediening van clemastine en paracetamol te overwegen.

Bij ernstige reacties dient het infuus te worden gestopt.

Een ernstige infusiereactie dient te worden bestreden met hydrocortison, clemastine, paracetamol en op indicatie adrenaline.

5

Mits geen andere behandelalternatieven voorhanden zijn, valt het te overwegen om vóór aanvang van een volgend infuus een testdosis van het biological te geven.

Uitgangsvraag 5

10 Hoe kunnen cardiovasculaire bijwerkingen van biologicals, zoals hartfalen en dyslipidemie, worden voorkomen, en indien deze optreden, hoe kunnen zij worden behandeld?

Bij IMID patiënten met hartfalen NYHA klasse III-IV is terughoudendheid bij het geven van TNF α -blokkers geïndiceerd.

Andere biologicals kunnen aan IMID patiënten worden gegeven zonder dat daarbij rekening hoeft te worden gehouden met een eventueel verhoogd cardiovasculair risico. Er zijn geen specifieke voorzorgsmaatregelen geïndiceerd.

Bij gebruik van biologicals hoeven geen specifieke (extra) maatregelen te worden genomen betreffende het lipidspectrum; een uitzondering vormt mogelijk Tocilizumab.

15 Uitgangsvraag 6

Op welke wijze dient bij IMID patiënten die worden behandeld met biologicals te worden omgegaan met het risico op maligniteiten?

Het is niet geïndiceerd om IMID patiënten, bij wie men een behandeling met biologicals wil starten, vooraf te screenen op maligniteiten. Wel dient men zich op de hoogte te stellen van voorafgaande maligniteiten.

Maligniteit in de voorgeschiedenis vormt bij IMID patiënten geen absolute contra-indicatie om

behandeld te worden met biologicals.

Het is gewenst om bij IMID patiënten die bekend zijn met een maligniteit in de voorgeschiedenis alert te zijn op de ontwikkeling van tumoren.

Het wordt geadviseerd om IMID patiënten die behandeld worden met biologicals te informeren over het mogelijk risico op de ontwikkeling van huidtumoren en om het belang van zelfinspectie van de huid van armen/benen/hoofd/hals te benadrukken.

Wanneer bij een IMID patiënt een plaveiselcelcarcinoom van de huid wordt vastgesteld, dient in overleg met de dermatoloog risicoanalyse plaats te vinden van de kans op nieuwe tumoren. Indien verhoogd, dan dient overwogen te worden de behandeling met biologicals te staken.

5

Uitgangsvraag 7

Welke werkwijze heeft bij de behandeling met biologicals de voorkeur bij zwangerschapswens (van vrouw en man) tijdens de zwangerschap en tijdens borstvoeding?

Bij iedere vrouwelijke IMID patiënt met een zwangerschapswens dient in overleg met haar en haar partner een afweging te worden gemaakt omtrent het (dis)continueren van het biological.

De volgende factoren zullen hierbij worden betrokken:

- fertiliteit respectievelijk fecunditeit;
- potentieel risico van biological voor embryo en voor foetus;
- niveau/risico van ziekteactiviteit voor de moeder;
- risico van ziekteactiviteit voor embryo en voor foetus;
- behandelingsalternatieven.

Preconceptuele counseling en zwangerschapsbegeleiding door een gynaecoloog is bij een vrouwelijke IMID patiënt met een zwangerschapswens wenselijk.

10

TNF α -blokkers kunnen bij hoge ziekteactiviteit in het individuele geval (mede afwegende de ernst van onbehandelde ziekte) overwogen worden gedurende zwangerschap, maar ze kunnen momenteel niet als (geheel) veilig worden beschouwd.

Indien binnen de totale behandelingsplanning mogelijk, dient de behandeling met TNF α -blokkers 4 maal de halfwaarde tijd voor de geplande conceptie gestopt te worden.

De werkgroep is om pragmatische redenen van mening dat de behandeling van biologicals (Rituximab/Abatacept/Anakinra/Tocilizumab) 6 maanden vóór het staken van de anticonceptie gestopt dient te zijn.

Wegens gebrek aan bewijs geeft de werkgroep geen aanbeveling omtrent het (door)gebruiken van biologicals bij de man met een kinderswens.

Het wordt aanbevolen bij de vrouw die borstvoeding geeft geen biological te geven vanwege

onvoldoende bewijs voor veiligheid. Bij doorgebruiken van een biological wordt daarom geadviseerd primair kunstvoeding te overwegen.

Uitgangsvraag 8

- 5 Op welke wijze kan de veiligheid gewaarborgd blijven bij patiënten die behandeld worden met biologicals en operatieve ingrepen, inclusief tandheelkundige ingrepen, moeten ondergaan?

Men kan bij operaties TNF α -blokkers perioperatief blijven gebruiken omdat geen sprake is van een duidelijk verhoogd risico op postoperatieve wondgenezingsstoornissen of infectie. In individuele gevallen (met name bij een comorbiditeit als diabetes mellitus of bij een mogelijk besmette operatie) kan overwogen worden toch te stoppen met TNF α -blokkers en/of antibiotica toe te dienen.

Bij voorkeur worden alle andere biologicals, zoals Abatacept, Anakinra, Rituximab of Tocilizumab, niet gestart/gegeven 2 maanden voordat electieve chirurgie plaatsvindt.

Bij bloedige tandheelkundige ingrepen gedurende immuunsuppressie door biologicals kan men overwegen om antibiotische profylaxe toe te dienen.

10 Uitgangsvraag 9

- Op welke wijze dient men bij IMID patiënten de behandeling met biologicals te monitoren en evalueren?

Bij IMID patiënten behandeld met biologicals dient men de behandeling te monitoren door na 12 en 24 weken de repons vast te stellen aan de hand van de ziekteactiviteit. Specifiek bij IBD wordt de effectiviteit van infliximab direct na de inductietherapie (3 infusen) geëvalueerd.

Er dient tijdens de behandeling met biologicals rekening gehouden te worden met een verhoogde kans op opportunistische infecties, met een ernstiger beloop van banale infecties en met het opflakkeren van latente tuberculose.

Bij intercurrente ernstige infecties dient het gebruik van biologicals tijdelijk te worden onderbroken. De behandeling van deze infecties is niet anders dan gebruikelijk.

15

IMID patiënten dienen adequaat te worden geïnstrueerd hoe zij het risico op infecties kunnen verkleinen en hoe zij dienen te handelen bij tekenen van een mogelijke infectie (zoals koorts en malaise).

Het is gewenst om bij IMID patiënten die bekend zijn met een maligniteit in de voorgeschiedenis alert te zijn op de ontwikkeling van tumoren.

Er wordt geadviseerd om IMID patiënten die behandeld worden met biologicals te informeren over het mogelijk risico op de ontwikkeling van huidtumoren en het belang van zelfinspectie van de huid van armen/benen/hoofd/hals te benadrukken.

Wanneer bij een IMID patiënt een plaveiselcelcarcinoom van de huid wordt vastgesteld dient in overleg met de dermatoloog risico analyse plaats te vinden naar de kans op nieuwe tumoren. Indien verhoogd, dan dient overwogen te worden de behandeling met biologicals te staken.

Bij onvoldoende klinische respons kan overwogen worden te 'switchen' van een eerste TNF α -blokker naar een tweede TNF α -blokker, dan wel naar een ander klasse van biologicals.

Het is raadzaam om een wash-out periode te hanteren alvorens te starten met een andere biological. De volgende wash-out periode wordt geadviseerd, voor:

- etanercept 1 week;
- adalimumab 2 weken;
- infliximab 6 tot 8 weken;
- abatacept 3 maanden;
- rituximab 6 maanden.

5 Uitgangsvraag 10

Wanneer kan een patiënt met gebruik van of indicatie voor biologicals welke vaccinaties toegediend krijgen en welke informatie zal hierbij aan de patiënt verstrekt moeten worden?

Het verdient aanbeveling om alle IMID patiënten met biologicals vòòr de start vaccinaties tegen influenza toe te dienen. Indien dit niet mogelijk is, kunnen deze vaccinaties ook tijdens het gebruik van biologicals worden toegediend, waarbij effectiviteit mogelijk iets is afgenomen.

Bij behandeling met biologicals valt pneumococcenvaccinatie te overwegen.

Het verdient aanbeveling om vaccinaties tegen influenza en pneumococci bij voorkeur 4 weken vòòr de start van Rituximab toe te dienen. Indien dit niet mogelijk is, kunnen deze vaccinaties ook tijdens het gebruik van Rituximab worden toegediend. Aanbevolen wordt dan te wachten tot tenminste 2 maanden na de laatste Rituximab gift, waarbij rekening moet worden gehouden met een verminderde effectiviteit van de vaccinatie.

10

Bij IMID patiënten die worden behandeld met biologicals wordt het gebruik van levend verzwakte vaccins ontraden.

Uitgangsvraag 11

Over welke competenties dient iemand te beschikken om biologicals voor te schrijven of toe te dienen?

Het voorschrijven van biologicals aan – en het monitoren van de behandeling bij – IMID patiënten is voorbehouden aan medisch specialisten met specifieke kennis van en ervaring in de zorg voor IMID patiënten en biologicals.

Het toedienen van biologicals voor intraveneuze toepassing aan IMID patiënten en het instrueren van IMID patiënten inzake subcutane toediening van biologicals is voorbehouden aan kundige verpleegkundigen onder supervisie van de medisch specialist.

5

Een medisch specialist die behandelingen met biologicals wil indiceren en IMID patiënten met biologicals wil behandelen, dient werkzaam te zijn in een instelling waarbij men toegang heeft tot specialisten met kennis en ervaring op het gebied van de diagnostiek en behandeling van opportunistische infecties en waar de medisch specialist kan beschikken over een door een intensivist gesuperviseerde intensive care unit.

De continuïteit van zorg, zowel van voorschrijvend specialist als van infectiologisch consulent, dient aantoonbaar te zijn gewaarborgd middels 24-uurs bereikbaarheidsdiensten.

Een medisch specialist die behandelingen met biologicals wil indiceren en IMID patiënten met biologicals wil volgen, dient van al deze patiënten het volgende te documenteren:

- de ziekteactiviteit en het ziektebeloop ten tijde van de behandeling;
- het optreden van bijwerkingen en van ernstige en ongebruikelijke infecties en maligniteiten tijdens de behandeling en de uitkomst van deze complicaties;
- het optreden van zwangerschappen tijdens de behandeling en het verloop hiervan;
- de reden tot staken van biologicals.

Het is wenselijk dat verpleegkundigen die zorg verlenen aan IMID patiënten die behandeld worden met biologicals een specifieke scholing volgen.

Tijdens de kwaliteitsvisitatie dient navraag te worden gedaan naar de behandeldocumentatie en de specifieke scholing van de verpleegkundigen die werken met biologicals.

10

Uitgangsvraag 12

Hoe te handelen wanneer een patiënt die biologicals gebruikt langdurig elders/in het buitenland verblijft in verband met werk/vakantie?

Het is aan te bevelen om biologicals steeds gekoeld te houden.

Het wordt niet geadviseerd om antibiotica mee te nemen bij langdurig verblijf elders/in het buitenland.

15

Het is aan te raden een document of verklaring mee op reis te nemen, getekend door de medisch

specialist met vermelding van adres/contactgegevens van het ziekenhuis, waarin staat welke medicamenten voor welke persoon meegenomen worden..

Het wordt afgeraden om bij het gebruik van biologicals naar landen te reizen zonder goede medische en hygienische voorzieningen. Geadviseerd wordt om in een voorkomende situatie dit voornemen met de behandelend arts te bespreken.

Reizen naar gebieden waarbij toediening van een levend vaccin vereist is, wordt afgeraden. Nadere informatie over de vereiste vaccinaties is te vinden op de website van het RIVM (www.rivm.nl) of het landelijk coördinatiecentrum reizigersadvies (www.lcr.nl).

Als men voor het werk naar het buitenland moet, is het advies om de risico's te schetsen met het inachtnemen van de epidemiologische cijfers van de GGD/RIVM.
Overwogen kan worden om lokaal extra controles uit te laten voeren, afhankelijk van het land waar men verblijft.
Na terugkomst is het advies dat de patiënt zich meldt om eventuele infecties vast te stellen.

Bij ziekteverschijnselen in het buitenland wordt een lokaal ziekenhuis voor verdere diagnostiek en therapie geadviseerd.

5

Samenstelling werkgroep

- Dr. D.L. Baeten, reumatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- 5 • Dr. M. Bijl, reumatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Prof. dr. J.W.J. Bijlsma, reumatoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht (voorzitter)
- Dr. A.A. van Bodegraven, maag-, darm-, leverarts, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. P.L.A. van Daele, internist-klinisch immunoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- 10 • Prof. dr. M. Drent, longarts, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Mevr. drs. G.J. Geven, Reumapatiëntenbond, Amersfoort
- Mevr. drs. J.W. Hagemeijer, senior adviseur, Orde van medisch Specialisten, Utrecht
- Dr. T.L.Th.A. Jansen, reumatoloog, Medisch Centrum Leeuwarden
- Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- 15 • Prof. dr. R.B.M. Landewé, reumatoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Prof. dr. W.F. Lems, reumatoloog, VU medisch centrum, Amsterdam
- Dr. M.T. Nurmohamed, reumatoloog, Jan van Breemen Instituut, Amsterdam
- Dr. E. Prens, dermatoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Mevr. drs. M.M.J.H. Scholte-Voshaar, Reumapatiëntenbond, Amersfoort
- 20 • Mevr. drs. M. Wessels, informatiespecialist, Orde van Medisch Specialisten, Utrecht

Inleiding

- Biologicals zijn monoklonale antilichamen opgewekt tegen immuunmediatoren, -receptoren of -cellen en/of oplosbare immuunreceptoreiwitten, die door middel van biotechnologische technieken worden geproduceerd. Ze kunnen de werking van lichaamseigen stoffen nabootsen of
- 5 beïnvloeden. Deze biologicals worden onder meer ingezet bij patiënten met chronische ontstekingsziekten (IMID = Immune Mediated Inflammatory Disorders). Deze richtlijn is bedoeld om het zorgvuldig gebruik binnen dit domein te bevorderen.

Doelstelling

- 10 Een richtlijn bevat aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. In de conclusies wordt aangegeven wat de wetenschappelijke stand van zaken is. De aanbevelingen expliciteren optimaal professioneel handelen in de gezondheidszorg en zijn gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek, aansluitende meningsvorming en overige overwegingen. Deze richtlijn geeft een leidraad voor de dagelijkse praktijk van het gebruik van
- 15 Biologicals. De richtlijn heeft een algemeen karakter, kan gebruikt worden om beroepsspecifieke richtlijnen te formuleren en biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale (instituu- of regiogebonden) protocollen en/of zorgafspraken.

Richtlijngebruikers

- 20 De richtlijn is primair geschreven voor medisch specialisten die patiënten met chronische ontstekingsziekten (IMID = Immune Mediated Inflammatory Disorders) behandelen met biologicals, alsmede voor deze patiënten zelf en hun overige behandelaars.

Uitgangsvragen

- 25 Biologicals zijn veelal potente geneesmiddelen waarvan de effecten en de bijwerkingen een belangrijke invloed hebben op de gebruiker. Over nagenoeg alle biologicals die toegepast kunnen worden voor chronische ontstekingsziekten is veel informatie beschikbaar in de vorm van *peer reviewed* publicaties, registratieteksten en disciplinespecifieke richtlijnen.

- De werkgroep is bij het opstellen van de uitgangsvragen uitgegaan van het bevorderen van een verantwoord en veilig gebruik van biologicals bij IMID-patiënten; kernpunten zijn veiligheid, *good clinical daily practice* en waar mogelijk *evidence based medicine*.
- 30

- De richtlijn zal zich richten op de, volgens label van de biologicals, erkende IMID-ziektebeelden: Reumatoïde Artritis (RA), spondylitis ankylopoietica (SA), psoriasis vulgaris, artritis psoriatica, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, juveniele idiopathische artritis, uveïtis en sarcoidose. De
- 35 werkgroep realiseert zich dat biologicals ook voor andere indicaties worden ingezet, zoals bij overige systemische autoimmuunziekten, en gaat ervan uit dat in essentie hiervoor de regels van verantwoord en veilig gebruik niet anders zullen zijn.

Geregistreerde label biologicals

- Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) is een potent pro-inflammatoir cytokine. TNF α blijkt proefondervindelijk een centrale rol te spelen bij vele auto-immuunziekten. Bij blokkade van TNF α is sprake van verschillen tussen TNF α -blokkers, door aangrijpen op verschillende epitopen en afhankelijk van de aard van de binding en het TNF α -biological complex.,
- 5 *Infliximab (Remicade[®])*: Infliximab is een chimerisch IgG1 monoklonaal antilichaam dat met hoge affiniteit bindt aan zowel oplosbare als transmembrane vormen van TNF α .
- Adalimumab (Humira[®])*: Adalimumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen TNF α . Adalimumab bindt specifiek aan TNF α en neutraliseert de biologische functie door de
- 10 interactie met p55 en p75 celoppervlak TNF α -receptoren te blokkeren.
- Etanercept (Enbrel[®])*: Etanercept is een humaan TNF α -receptor p75 Fc fusie-eiwit. Etanercept bindt zich specifiek en met grote affiniteit aan TNF α , waardoor de biologische activiteit van TNF α wordt geremd.
- Op korte termijn worden ook andere TNF α -blokkers (zoals *golimumab* en *certolizumab*) op de
- 15 Nederlandse markt verwacht. De documentatie hierover is nog beperkt en wordt niet betrokken in deze richtlijn.

- B-Cellen zijn cruciaal voor de humorale immuniteit. Hoewel de pathogenetische rol van de autoantigenen en de B-cel in reumatoïde artritis en andere auto-immuunziekte verre van opgehelderd is, laat proefondervindelijk bewijs zien dat B-cel depletie de ziekteactiviteit bij verschillende systeemziekten remt.
- 20 *Anti-CD20 rituximab (Mabthera[®])*: Rituximab is een chimeer humaan-muis monoklonaal antilichaam, bestaande uit een geglycosyleerd immunoglobuline met humane IgG1 constante regio's (Fc-domein) en muizen lichte-keten en zware-keten variabele regio's (Fab-domein). Het
- 25 Fab-domein bindt zich specifiek aan het CD20-antigeen op B-lymfocyten en activeert via het Fc-domein immunologische effectorfuncties resulterend in celdood van B-cellen in het perifere bloed en de lymfoïde weefsels.

- Interleukine-1 (IL-1) is een van de centrale inflammatoire cytokinen. Op basis van het werkingsmechanisme is remming van IL-1 als een van de eerste targets voor behandeling van auto-immuunziekten onderzocht.
- 30 *Anti-IL1-ra anakinra (Kineret[®])*: Anakinra is een humane interleukine-1-receptorantagonist. Anakinra neutraliseert de biologische activiteit van interleukine-1 α (IL-1 α en IL-1 β) door competitieve remming van hun binding aan
- 35 de interleukine-1-receptor (IL-1RI).

- IL-6 is een inflammatoir cytokine met een vrijwel rechtstreeks effect op de acute fase reactie (CRP-productie).
- Anti-IL6-ra tocilizumab (Roactemra[®])*:
- 40 Tocilizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-6-receptor. Tocilizumab bindt specifiek aan oplosbare en membraangebonden IL-6 receptoren (sIL-6R en mIL-6R).

Bij presentatie van antigenen aan het immuunsysteem is de interactie tussen antigeenpresenterende cel en T-cel cruciaal. Bij deze complexe interactie is een co-stimulatoire interactie tussen beide cellen noodzakelijk. Interventie met dit systeem kan zowel inflammatie stimuleren als remmen, afhankelijk van diverse factoren.

5

Abatacept

Abatacept (*Orencia*®): is een humaan fusie-eiwit. Abatacept remt co-stimulatie door selectieve binding aan CD80- en CD86-receptoren. Door de interactie van abatacept met CTLA4 wordt de activatie van humane T-lymfocyten verminderd en wordt de productie van antigeenspecifiek TNF- α , interferon- γ en interleukine-2 door T-lymfocyten geremd met als waarschijnlijk resultaat onderdrukking van de auto-immuunreactie.

10

Ustekinumab

Ustekinumab (*Stelara*®): is een humaan IgG1 κ -monoklonaal antilichaam dat met hoge affiniteit en specificiteit bindt aan de p40-eiwit-subeenheid van de humane cytokines IL-12 en IL-23. Ustekinumab remt de activiteit van humaan IL-12 en IL-23 door deze cytokines af te houden van binding aan hun IL-12R β 1-receptor, daarmee interveniërend in de activatie van Th1 en Th17-cellen.

15

20 **Indicaties**

Naast de officiële indicaties zijn er in Nederland voor de diverse biologicals ook off-label indicaties waarvoor vergoeding kan worden verkregen, zogenaamde rationale indicaties. Voor deze indicaties geldt uiteraard dat de voorschrijver zich bewust is van het off-label gebruik. Hij dient door kennis en ervaring te kunnen aantonen competent te zijn voor de specifieke situatie en door zijn communicatie met de patiënt en statusvoering te laten blijken bewust te zijn van de bijzondere/specifieke situatie. In de tabel is getracht op een overzichtelijke wijze geregistreerde indicatie en rationale indicaties alsmede de vergoedings situatie weer te geven per 1 januari 2010.

25

	Infiximab	Adalimumab	Etanercept	tocilizumab	Anakinra	rituximab	abatacept	ustekinumab
Geregistreerde Indicaties								
Ziekte van Crohn								
Volwassen	X	X						
Kinderen 6-17	X							
Colitis ulcerosa	X							
Reumatoïde artritis	X*	X [^]	X [^]	X*	X*	X* ^ç	X* ^ç	
JIA								
Polyarticulair		X	X					
Bechterew	X	X	X					
Artritis psoriatica	X	X						
Plaque psoriasis								
Volwassen	X	X	X					X
kinderen			X					
Rationele Indicaties (definitie zie tekst hierboven)								
Muckle-Wells syndroom					X			
CINCA-syndroom					X			
Adult Onset Still's Disease					X			
Uveitis	X	X	X					
M Crohn			X					
Takayasu			X					
M Wegener			X			X		
Hidradenitis suppurativa	X		X					
Sarcoïdose	X	X						
Conventionele therapie refractaire extra-intestinale verschijnselen van IBD	X							
Pyoderma gangrenosum	X	X						
Ernstige therapieresistente polymyositis			X					
Vergoeding Intramuraal	Ja [#]					Ja [#]	Ja [#]	
Vergoeding Extramuraal	Ja ^{\$}	Ja ^{\$}	Ja ^{\$}		Ja ^{\$}			
*: in combinatie met MTX [^] : voor optimaal effect in combinatie met MTX ^ç : na falen TNF-Blokker [#] : via regeling dure geneesmiddelen ^{\$} : indien voldaan wordt aan richtlijn en conform vergoedingsregels								

Nota bene

De richtlijn gaat niet in op thema's zoals de specifieke indicatie voor een specifiek biological, of – waar dat relevant is – de gewenste volgorde waarin biologicals gebruikt kunnen worden. De werkgroep heeft geconstateerd dat deze zaken ziektespecifiek zijn en voortdurend aan
5 verandering onderhevig. De werkgroep verwijst hiervoor naar – steeds bij te stellen – (inter)nationale richtlijnen van de betrokken beroepsgroepen (reumatologen, dermatologen, maag-, darm- en leverartsen, internisten, longartsen, oogartsen etc.).

Slechts beperkt en veelal indirect zullen doseringen, effectiviteit en kosten ter sprake komen. De keuze van het juiste middel voor de patiënt is ook uit oogpunt van doelmatigheid aangewezen.
10 Om voor de hand liggende redenen is het voor de voorschrijver raadzaam te anticiperen op de vergoeding van de behandeling.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2009 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld,
15 bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met biologicals te maken hebben.

Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met geografische spreiding en evenredige vertegenwoordiging van verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergrond. De werkgroepleden zijn door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd
20 voor deelname en de samenstelling van de werkgroep is goedgekeurd door alle deelnemende wetenschappelijke verenigingen. De werkgroepleden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de tekst.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep heeft een jaar aan de totstandkoming van de richtlijn gewerkt. Binnen de werkgroep was een schrijverscollectief ingesteld. De leden van het schrijverscollectief zochten systematisch naar literatuur en beoordeelden kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven zij een concepttekst waarin de literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe aan de overige leden van de werkgroep. De conceptrichtlijn is in februari 2010
30 schriftelijk aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen aangeboden en gevraagd de richtlijn aan hun leden voor te leggen. Daarnaast is de richtlijn ook naar wetenschappelijke verenigingen gestuurd die niet in de werkgroep hebben geparticipeerd, te weten oogartsen, neurologen, gynaecologen en tandartsen. De ontvangen commentaren zijn, waar relevant bevonden, verwerkt in de definitieve richtlijn.
35

Wetenschappelijke onderbouwing

De onderbouwing van de richtlijn is mede gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht met systematische zoekacties. Er werd gezocht tussen 1998 en 2009 in Medline en Embase. Voor de oriënterende search werd ook gezocht in de
40 Cochrane Library en werd specifiek gezocht naar al bestaande richtlijnen in online raadpleegbare (inter)nationale guideline clearinghouses.

Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Nederlands, Engels, Duits en Frans. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Dit leverde bij enkele uitgangsvragen nog aanvullende artikelen op.

5 Doordat de uitgangsvragen niet gericht waren op het beoordelen van de effectiviteit van de interventies maar veelal gingen over bijwerkingen, complicaties en diagnostiek bleek een beperking tot systematische reviews en RCTs vaak niet zinvol. De searches zijn verricht in mei en juni 2009. Voor alle uitgangsvragen is gebruik gemaakt van een uniforme formulering van de patiëntencategorie en de interventie.

10 Voor de gehanteerde zoektermen wordt verwezen naar Appendix 1. Op verzoek zijn de volledige zoekstrategieën beschikbaar. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur en zijn enkele relevante publicaties tot 1 november 2009 meegenomen. Lopend onderzoek is buiten beschouwing gelaten. Abstracts van congressen van de afgelopen 2 jaar (november 2007 tot 1 november 2009) zijn meegenomen bij de selectie van de literatuur. Relevante informatie vanuit deze abstract wordt uitgewerkt bij de overige overwegingen. Onder
15 samenvatting van de literatuur / conclusies worden alleen gepubliceerde onderzoeken / richtlijnen uitgewerkt.

De geselecteerde artikelen zijn beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gecodeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de standaardindeling gebruikt: zie tabel 1. Na selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De
20 beoordeling van de verschillende artikelen is opgenomen onder het kopje ‘samenvatting van de literatuur’. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een ‘conclusie’. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs (zie tabel 2).

Voor het formuleren van een aanbeveling zijn, naast het wetenschappelijk bewijs, vaak nog
25 andere aspecten van belang, bijvoorbeeld patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje ‘overwegingen’. In de overige overwegingen spelen de ervaring en de mening van de werkgroepleden een belangrijke rol. De ‘aanbeveling’ is het resultaat van de combinatie van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen.

30 Voor een aantal uitgangsvragen zijn evidencetabellen gemaakt en deze zijn te raadplegen in Appendix 3.

Tabel 1: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostische onderzoek	accuratesse	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau			
A2	Gerandomiseerd dubbelblind onderzoek van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van klinisch een referentietest (een ‘gouden standaard’) met voldoende gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van		Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor ‘confounding’ en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten

		opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontroleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiëntcontroleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 2: Niveau van bewijs van de conclusie

Conclusie gebaseerd op	
1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Eén onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

5

Patiëntenperspectief

Gedurende de ontwikkeling van de richtlijn is nadrukkelijk aandacht besteed aan het in kaart brengen van het patiëntenperspectief. In de werkgroep hebben twee patiëntenvertegenwoordigers zitting genomen en zij brachten het perspectief van de patiënten naar voren tijdens de bespreking van de teksten en de formulering van de aanbevelingen. Daarnaast is halverwege het traject een focusgroep georganiseerd waaraan 9 patiënten hebben deelgenomen. De uitgangsvragen zijn voorgelegd aan de leden van de focusgroep en hen is gevraagd naar hun ervaringen en overwegingen die zij van belang achten bij het formuleren van de aanbevelingen. Hiervan is een verslag gemaakt en aan de leden voorgelegd ter verificering en eventuele aanvulling. De leden van het schrijverscollectief hebben gebruikgemaakt van de inhoud van deze documentatie voor de formulering van overwegingen vanuit patiëntenperspectief.

10

15

Implementatie

Tijdens de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn is verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en instellingen. Een samenvatting van de richtlijn is gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en in tijdschriften van de deelnemende wetenschappelijke verenigingen. De richtlijn is te downloaden vanaf de websites van de betrokken verenigingen en artsennet.

25

Juridische betekenis van richtlijnen

5 Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Aanbevelingen passen in het streven om kwalitatief goede of ‘optimale’ zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op ‘algemeen bewijs voor optimale zorg’ en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Als van deze richtlijn wordt afgeweken, is het transparant om dit beargumenteerd, gedocumenteerd en waar relevant in overleg met de patiënt te doen.

10

Financiële belangenverstremming/onafhankelijkheid werkgroepleden

De werkgroepleden is gevraagd om aan te geven of er sprake is van een mogelijke belangenverstremming met commerciële bedrijven. Een overzicht hiervan is opgenomen in Appendix 4. De verklaringen van werkgroepleden over mogelijke financiële belangenverstremming ligt ter inzage bij de afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten. Uit de ingevulde belangenverklaringen blijkt dat de werkgroepleden banden met de farmaceutische industrie hebben en dat deze banden gezien het onderwerp belangrijk zijn. Er wordt geconcludeerd dat deze banden geen invloed hebben gehad bij het totstandkomen van de richtlijn.

20

Herziening

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. Uiterlijk in 2013 bepaalt de NVR of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

25

De andere aan deze richtlijn deelnemende beroepsverenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid ten aanzien van het bewaken van de actualiteit van de aanbevelingen in de richtlijn. Hen wordt verzocht relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied kenbaar te maken aan de eerstverantwoordelijke.

30

Noot

Deze (concept)richtlijn is opgesteld aan de hand van het *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE) instrument. Dit instrument is in een Europees verband opgesteld om de procedurele kwaliteit van richtlijnen te kunnen beoordelen. Door de aspecten van AGREE te verwerken in de inleiding van de richtlijn, wordt duidelijk aan welke kwaliteitseisen is voldaan.

35

Hoofdstuk I Voorafgaande aan de behandeling met biologicals

Uitgangsvraag 1

- 5 Welke aspecten over de te behandelen aandoening en eventuele comorbiditeit dient een behandelaar voorafgaande aan de behandeling met biologicals vast te stellen?

Inleiding

- 10 In deze paragraaf wordt ingegaan op zaken die wenselijk zijn bij het maken van een keuze bij het voorschrijven van biologicals voor chronische ontstekingsziekten. Gegevens verkregen bij het uitwerken van de literatuursearch in het peer reviewed domein leveren beperkte informatie op specifiek voor de Nederlandse situatie. De belangrijkste informatie in dit hoofdstuk is gebaseerd op de registratie- en vergoedingsrichtlijnen.

Samenvatting van de literatuur

- 15 Voorschrijven, toediening en monitoren van een behandeling met biologicals dient door bevoegd en gekwalificeerd personeel te geschieden, dat ook de infrastructurele mogelijkheden heeft om eventuele complicaties op te vangen. Voor (bijna) alle IMIDs bestaan ziektespecifieke richtlijnen die aangeven dat er een bepaalde activiteit dient te zijn van die ziekte, die veelal niet of onvoldoende heeft gereageerd op andere, veelal standaard, medicatie. Bij reumatoïde artritis (RA)
- 20 bijvoorbeeld wordt aangehouden dat behandeling met methotrexaat in voldoende hoge dosering voor een voldoende lange periode ineffectief is gebleken, voordat men tot een behandeling met een biological overgaat.
- Een behandeling met biologicals dient over het algemeen te worden gestaakt indien binnen drie tot zes maanden geen of onvoldoende respons wordt vastgesteld.
- 25 Een behandeling met de meeste biologicals kan niet worden toegepast in geval van actieve en opportunistische infectieziekten.
- Alle TNF α -blokkers zijn gecontra-indiceerd in geval van tuberculose (actief en latent) of andere ernstige infecties zoals (niet gedraineerde) abscessen, sepsis of opportunistische infecties. Tevens is terughoudendheid in het gebruik van TNF α -blokkers geboden bij matig of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III–IV). Bij geplande of aanwezige zwangerschap dient grote terughoudendheid in het gebruik van biologicals te worden betracht.
- 30

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat adequate kennis en vaardigheden over biologicals, in combinatie met een geschikte infrastructuur om complicaties op te vangen, bijdragen aan veilige en effectieve farmacotherapie. <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	--

Overwegingen

Voordat biologicals kunnen worden voorgeschreven dient overwogen te zijn:

- Is de voorschrijver bevoegd en competent om:
 - de diagnose zorgvuldig te stellen
 - de indicatie (ziektefase en ziekteactiviteit) vast te stellen.
- 5
- Wordt de patiënt behandeld in een setting waarin:
 - de keuze van het middel met de patiënt zorgvuldig overwogen kan worden;
 - de patiënt adequate informatie en instructie over gebruik en toediening van het middel kan krijgen;
 - de patiënt voldoende informatie krijgt over veiligheid van de behandeling en instructie over hoe te handelen bij eventuele bijwerkingen;
 - de patiënt in geval van bijwerkingen opgevangen en behandeld kan worden door deskundigen met ervaring met biologicals en de bijwerkingen daarvan.
- 10
- 15
- Voordat de patiënt geïnformeerd wordt over de mogelijkheid van een behandeling met een biological dient de voorschrijver zich bewust te zijn of het beoogde middel geregistreerd is voor de indicatie (respectievelijk toe te passen is voor het beoogde te behandelen probleem) en welke alternatieve behandelingen mogelijk zijn. Uiteraard is daarbij gedetailleerde kennis van de registratietekst en van de literatuur noodzakelijk.

20 Aanbevelingen

De volgende aspecten dient een voorschrijver van biologicals voorafgaande aan een behandeling vast te stellen:

- Is de diagnose correct gesteld?
- Is de ernst en de fase van de ziekte correct vastgesteld?
- Is het biological geregistreerd voor deze diagnose, en ernst en fase van de ziekte?
- Zijn er contra-indicaties? (actieve of opportunistische infecties in het bijzonder tuberculose, hepatitis B en C, of –geplande- zwangerschap)
- Zijn er maligniteiten in de voorgeschiedenis?
- Is er sprake van co-morbiditeit(en), en/of co-medicatie(s)?
- Wat zijn de alternatieve behandelingen?

Voordat met de behandeling van biologicals wordt gestart, dient de voorschrijver zich te vergewissen van de vergoeding en dit zo mogelijk te regelen met de zorgverzekeraar van de patiënt.

Uitgangsvraag 2

Als de indicatie voor een biological is gesteld, hoe wordt de IMID patiënt geïnformeerd en betrokken bij de keuze, bij de monitoring en bij het eventueel staken wegens bijwerkingen of ineffectiviteit?

5

Inleiding

De uitgangsvraag betreft de arts-patiënt relatie en is daarmee zowel voor de patiënt, de arts als voor de maatschappij relevant. Het betrekken van de patiënt bij de keuzes die gemaakt moeten worden lijkt voor alle genoemde partijen vanzelfsprekend. Echter de kennis over het betrekken van de patiënt bij keuzes en in het bijzonder bij de inzet van biologicals is uiterst beperkt. De literatuur search heeft geen bruikbare referenties opgeleverd. Omdat we te maken hebben met een specifieke Nederlandse situatie, hebben we gebruik gemaakt van de geldende wetgeving die de verantwoordelijkheden van de hulpverlener regelt.

De actieve rol van de patiënt is niet in een wettelijke regeling vastgelegd. Daarom is gebruik gemaakt van de omschrijving van *Effective Healthcare Consumer*.

Er is weinig inzicht in de manier waarop patiënten beslissingen nemen over de keuzes die betrekking hebben op hun gezondheid. De literatuursearch levert geen informatie op over hulp voor patiënten bij de keuzemogelijkheden voor biologicals. Om deze redenen is gebruik gemaakt van literatuur over decision aids.

20

Om de rol van de patiënt in de arts-patiënt relatie bij de inzet van biologicals te beschrijven, is het wenselijk achtereenvolgens het wettelijke kader, de competenties van de patiënt en de keuze vanuit het perspectief van de patiënt te bespreken.

25 Samenvatting van de literatuur

Het informeren van de patiënt en zijn/haar rol bij de besluitvorming in de diagnostiek en behandeling van zijn/haar gezondheid is vastgelegd in de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO, boek 7 afdeling 5 burgerlijk wetboek, dd 22-12-1994).

De wet bepaalt het volgende: *“De hulpverlener licht de patiënt op duidelijke wijze, en desgevraagd schriftelijk in over het voorgenomen onderzoek en de voorgenomen behandeling en over de ontwikkelingen omtrent het onderzoek, de behandeling en de gezondheidstoestand van de patiënt” (art 448.1).*

Bij de uitvoering van het bovenstaande laat de hulpverlener zich leiden door:

1. *wat de patiënt redelijkernwijs dient te weten over de aard en het doel van het onderzoek of de behandeling die hij noodzakelijk acht;*

35 *en*

2. *de uit te voeren verrichtingen:*

-de te verwachten gevolgen en de risico's daarvan voor de gezondheid van de patiënt;

-de andere methoden van onderzoek of behandeling die in aanmerking komen;

40 *-de staat van en de vooruitzichten van diens gezondheid op het terrein van het onderzoek of de behandeling. (artikel 448-2).*

De hulpverlener is verplicht voor uitvoering van de behandelovereenkomst de toestemming van de patiënt te verkrijgen (artikel 450.1).

De hulpverlener voert zijn werkzaamheden uit en houdt een dossier bij voortvloeiende uit de voor de hulpverlener geldende professionele standaard (artikel 453 en 454).

5

Effective Health Consumer

Om de in de wet en door de maatschappij aanvaarde interactie tussen patiënt en arts goed te kunnen invullen, dient niet alleen de behandelaar competent te zijn. Ook de patiënt dient er naar te streven een effectieve gezondheidszorgconsument te zijn om een optimaal behandelresultaat te verkrijgen.

10

Er zijn verschillende methoden om patiënten te helpen op een goede manier om te gaan met de geboden zorg. Een goede communicatie tussen arts en patiënt is daarvoor onontbeerlijk. Respect voor wederzijdse expertises (theoretische/praktische kennis en ervaringsdeskundigheid) bevordert de omgangsvormen en de gelijkwaardigheid in de communicatie. Om dit proces te stimuleren, kan door middel van voorlichting basale kennis worden overgedragen aan de patiënt. Dit kan op een informele wijze gebeuren tijdens gesprekken van hulpverleners en op meer formele wijze met brochures, websites, scholingsbijeenkomsten en lotgenotencontact. Soms is het noodzakelijk om specifiek geschoolde hulpverleners hiervoor in te schakelen (Li et al., 2009).

15

Een checklist die behulpzaam kan zijn voor zowel patiënt als hulpverlener om een *effective health consumer* te worden, is opgenomen in Appendix 5.

20

Keuze door de patiënt

De patiënt kiest op andere gronden voor een behandeling dan een arts. Van de behandelaar wordt verwacht dat hij op rationele gronden de beste behandeling voor de patiënt adviseert, daarbij rekening houdend met wet- en regelgeving en doelmatigheid van zorg. Zoals hiervoor vermeld, dient de arts de patiënt ook te informeren over beschikbare alternatieven. We gaan ervan uit dat de bewuste patiënt of zijn of haar vertegenwoordiger op basis van informatie en advies tot een eigen keuze kan komen.

25

Om de patiënt te helpen bij zijn keuze is informatiemateriaal in de vorm van folders en websites beschikbaar. Hoewel uit onderzoek blijkt dat de kwaliteit van de medische informatie op internet, zowel op informatiesites als op interactieve sites, gemiddeld beter is dan op basis van vooroordelen verwacht, is er geen certificering van internetsites. Hulpmiddelen die de patiënt expliciet ondersteunen in het keuzeproces zijn slechts op beperkte schaal beschikbaar. Dergelijke “decision aids” zijn ontwikkeld op basis van de resultaten uit patiëntenonderzoek. Uit deze onderzoeken blijkt dat een decision aid bij voorkeur geen schriftelijk maar een interactief instrument moet zijn, zodat de patiënt zijn keuzes kan maken en de consequenties overziet. Op dit moment zijn dergelijke instrumenten voor patiënten met IMID die biologicals gebruiken nog niet beschikbaar (O'Connor et al, 2003).

30

35

Vastgesteld wordt dat voor de keuze van een biological de patiënt goede informatie nodig heeft over zijn diagnose, de ziekteactiviteit, de ziektefase, de co-morbiditeit(en), de co-medicatie(s) en de eigenschappen van de verschillende biologicals. In Appendix 5 worden enkele punten genoemd die op basis van ziektespecifieke decision aids vertaald kunnen worden naar de biologicals in het algemeen.

45

Conclusies

Niveau 4	<p>De wetgever verstrekt een duidelijk kader, waarbij de professionele standaard een belangrijk referentiekader is. Als een hulpverlener een behandelindicatie ziet voor biologicals, dienen de diagnose, de ernst van de aandoening en de fase van de ziekte overeen te komen met de professionele standaard (richtlijnen en protocollen) en dienen contra-indicaties onderkend te zijn. Tevens dient de hulpverlener alternatieven voor de behandeling te overwegen en dit voorstel inclusief alternatieven voor te leggen aan de patiënt.</p> <p><i>D WGBO, 1994</i></p>
-----------------	---

Niveau 4	<p>Het lijkt aannemelijk dat effectief health-consumerschap bij de patiënt door de hulpverlener gestimuleerd kan worden door wederzijds respect voor elkaars expertise en door gelijkwaardige communicatie na te streven. Dit proces kan o.a. gestimuleerd worden door middel van voorlichting (patient education) om basale kennis over te dragen aan de patiënt.</p> <p><i>D Li et al, 2009</i></p>
-----------------	---

5

Overwegingen

De wetgever is zeer duidelijk over de verantwoordelijkheden van de hulpverlener bij medisch handelen. Desondanks zijn nauwelijks resultaten uit wetenschappelijk onderzoek beschikbaar over de arts-patiëntrelatie en de mate van betrokkenheid van de patiënt bij zijn behandeling. Voor de keuze en het gebruik van biologicals vanuit patiëntenperspectief ontbreekt deze nagenoeg geheel.

10

Aanbevelingen

<p>De hulpverlener die een patiënt een biological wil voorschrijven:</p> <ul style="list-style-type: none">- informeert de patiënt over de aard en het doel van de behandeling;- informeert de patiënt over de te verwachten effecten en risico's van de behandeling;- informeert de patiënt over de alternatieve behandeling(en);- informeert de patiënt over de voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden voorafgaand aan en tijdens de behandeling;- betreft de patiënt in de besluitvorming en verkrijgt toestemming van de patiënt of diens wettelijke vertegenwoordiger voor de behandeling;- voert de behandeling uit en houdt een dossier bij conform de geldende professionele standaard (richtlijnen, protocollen en gebruiken);
--

- informeert de patiënt waar hij terecht kan met vragen en/of complicaties.

De hulpverlener streeft naar goede en gelijkwaardige communicatie met de patiënt. Hierbij is het aan te bevelen om de patiënt waar mogelijk te helpen en te stimuleren de kennis en vaardigheden te verwerven om bewuste keuzes te kunnen maken over zijn gezondheid.

De hulpverlener informeert de patiënt over aspecten die van belang zijn bij de behandeling van biologicals, zodat de patiënt deelgenoot is van het afwegingsproces en zelf actief kan meedenken in het zorgproces.

De hulpverlener informeert de patiënt over belangrijke beslispunten en keuzemogelijkheden. Toegankelijke informatie en een open communicatie zijn daarvoor van cruciaal belang.

5

Hoofdstuk II Bijwerkingen van biologicals

Uitgangsvraag 3

5 Hoe kunnen infecties als bijwerking van biologicals worden voorkomen en, indien deze optreden, worden behandeld?

Inleiding

10 Patiënten met IMID hebben een verhoogd risico op infecties (Melmed et al, 2006; Falagas et al, 2007). Enerzijds is dit het gevolg van de onderliggende aandoening zelf, anderzijds wordt dit veroorzaakt door het gebruik van immuunsuppressieve medicijnen die nodig zijn voor de behandeling van deze inflammatoire aandoeningen. Het laatste decennium zijn voor de behandeling van IMID biologicals geïntroduceerd, middelen met een vaak zeer specifiek aangrijpingspunt in het immuunsysteem, waardoor, theoretisch, ook specifieke infecties zouden kunnen optreden. Allereerst dringt de vraag zich op of gebruik van biologicals het risico op 15 infecties doet toenemen, met name ten opzichte van de gebruikelijke middelen (zoals DMARDs bij RA) waarmee deze patiënten vaak behandeld worden. Vervolgens dient de vraag dan te worden beantwoord welke infecties dit zijn hoe deze eventueel zijn te voorkomen.

TNF α -blokkers

20 De eerste biologicals die voor de behandeling van IMID aandoeningen werden geregistreerd, de TNF α -blokkers, bleken een verhoogd risico op infecties, waaronder tuberculose, met zich mee te brengen. Ook infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* en *Listeria monocytogenes* en virale infecties als Herpes Zoster worden vaker gezien. Deze bevindingen hebben geleid tot aanscherping van voorzorgsmaatregelen, waarbij patiënten, voordat met TNF α -blokkers wordt 25 gestart, worden gescreend op de aanwezigheid van (latente) tuberculose en zo nodig (preventief) behandeld worden. Het (niet) reacteren van tuberculose bij gebruik van andere biologicals moet dan ook in dit licht worden gezien.

In een meta-analyse werd de invloed van het gebruik van TNF α -blokkers op het krijgen van infecties bij patiënten met reumatoïde artritis onderzocht (Bongartz et al, 2006). In de 30 uiteindelijke analyse werden 5014 patiënten met reumatoïde artritis meegenomen die behandeld waren met tenminste 1 anti-TNF α middel (infliximab of adalimumab; etanercept werd niet geëvalueerd). Het risico op ernstige infecties bij gebruik van deze anti-TNF middelen bleek significant verhoogd (odds ratio 2.0, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.3-3.1). In navolging van de meta-analyse van Bongartz et al werd recent een overzichtsartikel gepubliceerd waarin een 35 overzicht van beschikbare data tot februari 2008 over infecties bij gebruik van TNF α -blokkers werd weergegeven. Data in dit overzicht waren gebaseerd op een literatuur search in PubMed, EMBASE, en het Cochrane clinical trials register, aangevuld met data uit systematische reviews en abstracts van congressen. Ook nu werd een 2 tot 4 keer verhoogd risico op ernstige infecties gevonden. Het risico op niet ernstige infecties lijkt ook toegenomen, al is dit (nog) niet duidelijk gekwantificeerd. Het risico is vooral verhoogd wanneer TNF α -blokkers worden gecombineerd 40 met methotrexaat. Ook de combinatie van etanercept met anakinra (Genovese et al, 2004) en iedere TNF α -blokker met abatacept leidt tot een verhoogd infectierisico (Weinblatt et al, 2006;

2007). De meest gebruikelijke infecties die zich voordoen zijn die van de bovenste- en onderste
luchtwegen, urinewegen, en weke delen/huid (Furst 2008). Of het beschreven risico ook geldt
voor postoperatieve (orthopedische) infecties is tot op heden onbekend (Pappas et al, 2008). Wel
lijken ook virale infecties vaker voor te komen bij het gebruik van TNF α -blokkers. Uit de Duitse
5 RABBIT registratie bleek het gebruik van infliximab en adalimumab, maar niet dat van
etanercept, geassocieerd met het voorkomen van herpes zoster infecties (Hazard ratio 1.82 (1.05-
3.15)) (Strangfeld et al, 2009).

Ook bij patiënten met inflammatory bowel disease (IBD) worden bij gebruik van TNF-blokkers
als infliximab, vaker infecties waargenomen (odds ratio 4.4, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.2-
10 17.1) (D'Haens 2007; Toruner et al, 2008). Datzelfde lijkt te gelden voor adalimumab (Colombel
et al, 2009). Overigens moet bij de interpretatie van genoemde studies wel rekening worden
gehouden met het feit dat patiënten die voor behandeling met een TNF-blokker in aanmerking
komen vaak meer ziekteactiviteit hebben. Zo toonden Lichtenstein et al in een multivariate
15 analyse, gebruik makend van de data uit de TREAT registry, aan dat gebruik van infliximab geen
onafhankelijke risicofactor was voor het optreden van ernstige infecties (Lichtenstein et al, 2006).
Bij patiënten met artritis psoriatica werd in een recente meta-analyse geen toename van infecties
waargenomen bij patiënten die een TNF-blokker gebruikten. Ook bij cutane psoriasis zijn geen
harde data voorhanden die wijzen op een verhoogd infectierisico bij gebruik van TNF α -blokkers
(Brimhall et al, 2008). Echter de follow-up is hier nog beperkt.

20

Rituximab

Recent werden data gepubliceerd van een meta-analyse over het infectierisico bij het gebruik van
rituximab bij patiënten met reumatoïde artritis. Data in dit overzicht werden gebaseerd op een
literatuur search in PubMed, EMBASE, en het Cochrane clinical trials register. In totaal werden 3
25 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies geselecteerd die voor verdere
analyse in aanmerking kwamen. Deze studies bevatten 745 patiënten met RA met actieve ziekte
ondanks gebruik van DMARDs die tenminste 1 dosis rituximab (van 500 of 1000 mg) hadden
gekregen. Follow-up bedroeg 12-48 weken. 398 patiënten kregen tenminste 1 dosis placebo. In de
rituximab groep en in de placebo groep werden respectievelijk 17 (incidentie 2.3%) en 6 ernstige
30 infecties (incidentie 1.5%) gerapporteerd, hetgeen een gepoolde OR voor infecties bij rituximab
gebruik van 1.45 (0.26-3.73) opleverde. Een significant risico op het krijgen van ernstige infecties
tijdens rituximab behandeling werd dus niet aangetoond (Salliot et al, 2009), maar kan niet
worden uitgesloten.

Abatacept

In dezelfde meta-analyse werd het risico van abatacept op het krijgen van infecties onderzocht.
Hiervoor werden data van 5 RCT met in totaal 2.945 patiënten geanalyseerd. Van deze patiënten
kregen 1.960 ten minste 1 dosis (0.3, 2 of 10 mg/kg) abatacept en 985 patiënten placebo. Follow-
up bedroeg 24-48 weken. In de abatacept-groep traden in deze periode 48 ernstige infecties op, in
40 vergelijking tot 19 in de placebo groep, leidend tot een incidentie van respectievelijk 2.5 en 1.7%.
Ook in deze analyse werd geen verschil tussen beide groepen gevonden in het optreden van
infecties (Salliot et al, 2009).

Anakinra

Ten slotte werd in deze meta-analyse het gebruik van anakinra beoordeeld. Hiervoor konden 4 RCTs, met 2.771 patiënten worden geanalyseerd. In totaal waren 2.062 gerandomiseerd voor anakinra (0,04, 0,01, 0,4, 1, 2 mg/kg, 30, 75, 100, 150 mg) en kregen 729 patiënten ten minste 1 dosis placebo. De follow-up duur in deze 4 studies bedroeg 24 weken. In de anakinra groep werden 30 ernstige infecties (1,4%) geconstateerd. De meeste infecties in de anakinra groep (19) vonden plaats in patiënten met comorbiditeit als chronisch longlijden, diabetes mellitus en nierfunctiestoornissen. De gepoolde OR liet geen verschil tussen de anakinra en placebo groep zien. Er was, in een subanalyse, wel een verschil tussen de patiënten behandeld met hoge doses anakinra (≥ 100 mg daags) versus die behandeld met lage doses en placebo (OR 9,63 (95%CI:1,31-70,91) versus 3,40 (CI: 1,11-10,46). Na exclusie van patiënten met comorbiditeit vielen deze verschillen weg.

Tocilizumab

Tot op heden zijn 3 RCTs verschenen over tocilizumab. In een studie bij JIA patiënten was de infectiefrequentie niet toegenomen in de met tocilizumab behandelde groep. Gastroenteritis trad op bij 1 van de 21 met tocilizumab behandelde patiënten versus 1 van de 23 in de placebogroep en bovenste luchtweginfecties kwamen voor bij 2 van de 21 in de tocilizumab groep en 4 van 23 in de placebogroep (Yokota et al, 2008). Bij RA werd een geringe, maar niet significante toename van ernstige infecties waargenomen in de met tocilizumab behandelde patiënten (Emery et al, 2008; Genovese et al, 2008). In de studie van Emery et al werden 8 (4,6%) ernstige infecties gerapporteerd in de 8 mg/kg tocilizumab groep, 3 (1,8%) in de 4 mg/kg tocilizumab groep en 5 (3,1) in de placebogroep. In de studie van Genovese et al werden patiënten 2:1 gerandomiseerd voor behandeling met 8 mg/kg tocilizumab of placebo. Ernstige infecties kwamen voor bij 22 (2,7%), respectievelijk 8 (1,9%) van de patiënten. In geen van genoemde studies werd tuberculose geconstateerd, waarbij nogmaals moet worden gewezen op het feit dat patiënten voor inclusie volgens gangbare richtlijnen op de aanwezigheid van (latente) tbc werden gescreend. Bij het monitoren van patiënten met tocilizumab dient men zich te realiseren dat er vaak geen crp-stijging of koorts optreedt bij ernstige bacteriële infectie.

Ustekinumab

In de registratietekst wordt een geringe toename van infecties gerapporteerd (25,9% ten opzichte van 23% in de placebo groep) in 1.970 patiënten, waarvan de meerderheid (85%) psoriasis heeft en slechts 14% van de patiënten langer dan 6 maanden is behandeld. In een RCT bij patiënten met artritis psoriatica werden 146 patiënten met ustekinumab behandeld voor een periode van 4 weken, en maximaal tot week 36 vervolgd. In deze periode deed zich bij 1 patiënt tijdens ustekinumab behandeling een ernstige infectie voor (Gottlieb et al, 2009).

Preventie

Screening op (latente) tuberculose, en INH behandeling indien deze screening positief blijkt (MMWR, 2004), heeft geleid tot afname van reactivatie van TBC tijdens therapie met TNF α -blokkers (Carmona et al, 2005; Gomez-Reino et al, 2007) en wordt dan ook aanbevolen zowel in de behandelrichtlijnen voor AR (Furst, 2008; Saag et al, 2008) als voor psoriasis vulgaris (Pathirana et al, 2009) en voor IBD (CBO, 2008) betreffende gebruik van biologicals. Er zijn geen studies verricht waarbij de effectiviteit van andere preventieve maatregelen op het

voorkomen van infecties is onderzocht. Ondanks ontbreken van dergelijke data zijn richtlijnen aangaande infectiepreventie voorafgaand aan gebruik van biologicals opgesteld. Door ontbreken van harde data zijn deze adviezen dan ook deels verschillend. Zo wordt bij psoriasis geadviseerd om patiënten te screenen op HIV, hepatitis B (HBV) en hepatitis C (HBC), zeker degenen die daarop een verhoogd risico hebben, maar wordt geen melding gemaakt over eventuele vaccinaties (Pathirana et al, 2009). Ook de ACR adviseert te screenen op HBV en HCV, maar vermeldt geen HIVscreening. Met betrekking tot vaccinaties adviseert de ACR om alle patiënten behandeld met biologicals pneumococcon en influenza vaccinaties te geven en voor de start van biologicals de hepatitis B vaccinatie te voltooien. Vaccineren met levend vaccin wordt beschouwd als gecontraïndiceerd (Saag et al, 2008).

- Ten slotte is starten met een TNF α -blokker, abatacept, of rituximab gecontraïndiceerd bij
- acute, ernstige bacteriële infecties of infecties behandeld met antibiotica
 - bovenste luchtweginfecties (verondersteld van virale origine) met koorts
 - niet-genezend ulcus van de huid
 - latente of actief aanwezige TBC
 - actieve levensbedreigende schimmelinfecties
 - actieve herpes zoster infectie (Saag et al, 2008).

Naast genoemde screening op TBC adviseert een internationale consensusgroep geen TNF α -blokkers te geven bij ernstige infecties/opportunistische infecties als septische arthritis, geïnfecteerde prothesen, acuut abces, osteomyelitis, sepsis, systemische schimmelinfecties en *listeriosis*. Ook gebruik van anakinra en rituximab tijdens ernstige (opportunistische) infecties wordt ontraden (Furst, 2008).

25 Behandeling

De literatuursearch geeft geen informatie over de behandeling van infecties bij patiënten tijdens het gebruik van biologicals.

Conclusies

Niveau 1	<p>Bij patiënten, behandeld met TNFα blokkers, is het risico op zowel (myco)bacteriële als virale infecties (in het bijzonder herpes zoster) verhoogd .</p> <p><i>A1</i> Bongartz et al, 2006; Furst 2009</p> <p><i>B</i> Strangfeld et al, 2009</p>
-----------------	--

30

Niveau 1	<p>Het is (bij een nog beperkt aantal geëxposeerde patiënten) niet aangetoond dat het gebruik van rituximab, abatacept, of anakinra bij een dosis <100 mg per dag leidt tot een verhoogd risico op ernstige infecties.</p> <p>Wel is er een verhoogd infectierisico bij gebruik van anakinra in hogere doseringen of wanneer anakinra, abatacept of rituximab worden gecombineerd met TNFα-blokkers.</p> <p><i>A1</i> Saillot et al, 2009</p>
-----------------	--

	B <i>Genovese et al, 2003</i>
Niveau 2	Gebruik van tocilizumab gaat gepaard met een geringe toename van ernstige infecties B <i>Emery et al, 2008; Genovese et al, 2008</i>
Niveau 4	Over gebruik van ustekinumab zijn onvoldoende (lange termijn) data voorhanden voor een afgewogen oordeel aangaande infectierisico. D <i>Mening van de werkgroep</i>
Niveau 2	Screening op (latente) tuberculose voorafgaand aan het gebruik van TNF α -blokkers doet het aantal tuberculose infecties tijdens deze behandeling significant afnemen. B <i>Carmona et al, 2005; Gomez-Reino et al, 2007</i>

5 Overwegingen

Aangezien IMID patiënten reeds zonder behandeling met biologicals een verhoogd risico hebben op infecties, is het extra risico dat ontstaat door het gebruik van deze middelen moeilijk in te schatten. Bij het gebruik van TNF α -blokkers lijkt te zijn aangetoond dat hiermee het infectierisico toeneemt. Van de andere biologicals is dat niet duidelijk, waarbij moet worden aangetekend dat deze middelen vaak korter op de markt zijn, en dus de follow-up relatief beperkt is.

Bij de afwegingen om een biological voor te schrijven moet daarnaast rekening worden gehouden met het feit dat er over het algemeen sprake is van ziekteactiviteit van de onderliggende aandoening welke intensivering van de behandeling vereist. Ook het gebruik van (en de combinatie met) andere immunosuppressieve middelen kan leiden tot een verhoogd risico op infecties.

Ter reductie van dit risico wordt door de werkgroep, conform vigerende richtlijnen aanbevolen, voor de behandeling te screenen op (latente) tuberculose en, indien nodig, deze te behandelen.

De werkgroep realiseert zich dat de effecten van vaccineren in de zin van infectiepreventie, bij IMID patiënten die biologicals gebruiken, niet op harde eindpunten is onderzocht (zie vraag 8).

Toch wordt gezien het frequenter optreden van bovenste luchtweginfecties bij het gebruik van TNF-blokkers, waarbij vaak influenza en minder frequent *Streptococcus pneumoniae* als verwekkers worden aangetroffen, geadviseerd om deze patiënten jaarlijks een influenzavaccinatie te geven en te overwegen iedere 5 jaar een pneumococcenvaccinatie aan te bieden.

Tenslotte acht de werkgroep het raadzaam om bij reeds aanwezige infecties geen biological te starten en bij intercurrente infecties het gebruik van een biological tijdelijk, dat wil zeggen tot herstel van de infectie, te onderbreken. Uiteraard dient daarbij steeds een individuele afweging te worden gemaakt waarin risico's op opvlammen van de onderliggende IMID en mogelijke consequenties daarvan, moeten worden meegenomen.

30

Aanbevelingen

Voor de start van TNF α -blokkers dient bij patiënten screening plaats te vinden op (latente) tuberculose. Bij aanwezigheid van actieve of latente tuberculose dient behandeling plaats te vinden volgens huidige richtlijnen. Zie hiervoor de NVR richtlijn tuberculose, 2003 en CBO-IBD richtlijn 2009.

Voor de start van TNF α -blokkers dient bij patiënten screening plaats te vinden op hepatitis B (EULAR en ECCO richtlijnen).

Het wordt aanbevolen dat patiënten die biologicals gebruiken jaarlijks een influenzavaccinatie aangeboden krijgen.

5

Bij behandeling met biologicals valt pneumococcenvaccinatie te overwegen. Indien men bij een patiënt die behandeld wordt met Rituximab besluit om te vaccineren, wordt aanbevolen deze vaccinatie voorafgaand aan de behandeling te geven.

Bij actieve ernstige infecties dient geen aanvang te worden gemaakt met behandeling met biologicals

Bij intercurrente ernstige infecties dient het gebruik van biologicals tijdelijk te worden onderbroken. De behandeling van deze infecties is niet anders dan gebruikelijk.

Uitgangsvraag 4

Hoe kunnen allergische reacties, c.q. vorming van antistoffen tegen biologicals, als bijwerking van biologicals worden voorkomen en, indien deze optreden, worden behandeld?

5 Inleiding

Patiënten met IMID worden in toenemende mate behandeld met biologicals die parenteraal (subcutaan of intraveneus) worden toegediend. Daarbij kunnen specifieke lokale reacties optreden die ontstaan door bijvoorbeeld een reactie op een in de infusievloeistof aanwezig middel waarmee het biological in oplossing wordt gehouden. Daarnaast kunnen lokale of systemische overgevoelighedsreacties optreden waarbij antistoffen een rol kunnen spelen die zijn ontstaan doordat biologicals niet-lichaamseigen (deels zelfs niet-humane) componenten bevatten. Door de aanwezigheid van deze niet-lichaamseigen componenten kunnen antistoffen tegen biologicals worden gevormd die aanleiding tot afweerreacties kunnen geven. De vraag is of overgevoelighedsreacties optreden, waar deze dan uit bestaan, hoe frequent en bij welke biological ze optreden, en hoe deze reacties zijn te voorkomen of te behandelen.

Samenvatting van de literatuur

De overgevoelighedsreacties kunnen op basis van de klinische verschijnselen worden ingedeeld als milde, matige of ernstige (infusie)reacties. De milde reacties worden gekenmerkt door temperatuursverhoging, hartkloppingen, transpireren, hoofdpijn, misselijkheid en duizeligheid. In matige reacties is sprake van hypo- of hypertensie (waarbij de systolische bloeddruk meer dan 20 mm Hg verandert), temperatuursverhoging, thoracale klachten, kortademigheid, hartkloppingen en urticaria. De ernstige reacties bestaan uit een bloeddrukverandering van meer dan 40 mm Hg, temperatuursstijging met rillingen, ernstige kortademigheid en/of stridor (Cheifetz et al, 2003).

De meeste reacties verlopen mild tot matig, maar 3-5% van de patiënten behandeld met biologicals ontwikkelen vaak een ernstige infusiereactie tijdens het inlopen van het infuus. Ook na dagen kunnen overgevoelighedsreacties nog optreden (zie verder). De meest voorkomende overgevoelighedsreacties/bijwerkingen worden (voor biologicals) geclassificeerd als types α en β (Pichler, 2006). Deze indeling is niet gebaseerd op klinische verschijnselen, hetgeen door de grote diversiteit van de gebruikte middelen onmogelijk is. De type α reactie wordt gekenmerkt door cytokine release, is een reactie die op basis van farmacologie verwacht kan worden, en is dosisafhankelijk. De type β reacties kunnen op basis van farmacologische gegevens niet worden voorspeld, zijn (relatief) dosis-onafhankelijk en wordt als overgevoelighedsreactie in engere zin geduid. De pathogenese van de type β reacties is niet duidelijk maar waarschijnlijk is deze reactie gerelateerd aan celactivatie (via Fc γ -receptoren) en/of complementactivatie via immuuncomplexformatie, aangezien deze reactie vaak wordt gezien als antistoffen tegen de biologicals aanwezig zijn (Baert et al, 2003; Han et al, 2004). Deze antistoffen zijn van de IgG klasse en de ontwikkeling hiervan is in wisselende frequentie beschreven. In een studie bij patiënten met de ziekte van Crohn, behandeld met infliximab on demand en zonder co-medicatie, werden na 5 infusies bij 68% van de patiënten antistoffen tegen infliximab aangetoond (Baert et al, 2003). De aanwezigheid van antistoffen hoeft overigens niet te leiden tot symptomen, maar kan wel aanleiding geven tot inactivatie van de biological (Bartelds et al, 2007; Thurlings et al, 2009; Wolbink et al, 2006; West et al, 2008).

Als symptomen optreden, ontstaan die vaak na 3-12 dagen ten gevolge van immuuncomplex formatie met serumziekte, vasculitis en nefritis en ze worden gekenmerkt door spierpijn, gewrichtspijn, koorts, huiduitslag, oedeem en purpura (Han et al, 2004; Pijpe et al, 2005). Ook trombocytopenie kan voorkomen (Han et al, 2004).

5

TNF α -blokkers

Infliximab

10 Infliximab is een chimere antistof, en ontwikkeling van anti-chimere antistoffen wordt frequent gerapporteerd, variërend van 8-68% (Campi et al, 2007). De aanwezigheid van anti-chimere antistoffen is mogelijk gerelateerd aan afname van werkzaamheid van infliximab en tevens met zowel acute als late infusiereacties (Wolbink et al, 2006; de Vries et al, 2007; Radstake et al, 2008). Gezien dit chimere karakter wordt in het bijzonder bij infliximab vorming van autoantilichamen gerapporteerd. Bij de overige anti-TNF α medicatie is dat weinig onderzocht, maar lijkt het minder vaak te leiden tot klinische verschijnselen (Furst et al, 2008).

15 De acute infusiereactie treedt vaak op bij de eerste toediening en lijkt onafhankelijk van de onderliggende ziekte aangezien reacties bij diverse ziektebeelden worden gerapporteerd (Cheifetz et al, 2003; Lequerre et al, 2006; Augustsson et al, 2007; Brimhall et al, 2008). In een studie met 165 patiënten met de ziekte van Crohn traden deze reacties op bij 26 (5,3 %) van de in totaal 479 infliximab infusies (Cheifetz et al, 2003). Bij 203 RA en ankyloserende spondylitis (AS) patiënten werd in 23 gevallen (11.3 %) (Lequerre et al, 2006) een acute infusiereactie waargenomen. In een studie met alleen RA patiënten werd een reactie gerapporteerd in 28 van de 324 patiënten (8.6%) (Augustsson et al, 2007). Late infusiereacties zijn zeldzaam, en traden in de studie met 165 patiënten met Crohn bij slechts 3 patiënten op (Cheifetz et al, 2003).

25 **Etanercept**

Etanercept wordt subcutaan gegeven en kan daarbij lokale prikreacties in de vorm van roodheid, zwellen en jeuk veroorzaken. Deze reacties treden op bij 20-49% van de patiënten en verdwijnen meestal spontaan (Campi et al, 2007). Genoemde klachten treden vaak op in de eerste maand na de start van de behandeling, nemen af in de loop der tijd, en leiden derhalve zelden tot staken van de behandeling. De pathogenese van deze lokale reacties is overigens onbekend.

30 Antistoffen tegen etanercept worden veel minder vaak (0-6%) geconstateerd dan bij infliximab (Campi et al, 2007).

Adalimumab

35 Lokale reacties worden bij 12% (43/360) van de patiënten gerapporteerd. Antistofvorming treedt op, maar is minder frequent gevonden dan bij infliximab monotherapie en lijkt, althans bij IBD en RA patiënten, tot afname van de effectiviteit van de behandeling te leiden (West et al, 2008, Bartelds et al, 2007). In een open-label studie met 41 RA patiënten bleek aanwezigheid van antistoffen tegen infliximab bij start van behandeling met adalimumab niet tot afname van de effectiviteit te leiden, zodat geen kruisreactiviteit tussen anti-infliximab en anti-adalimumab antistoffen aanwezig lijkt (van der Bijl et al, 2008).

40 Uit de geleidelijk toenemende hoeveelheid data (bij infliximab en nu ook bij adalimumab) blijkt dat de vorming van antistoffen bij sommige biologicals gepaard kan gaan met lage dalspiegels van het desbetreffende medicament en ook met verminderde werkzaamheid. Toch is er nog geen
45 consensus over de noodzaak tot het bepalen van antistoffen en het meten van serumspiegels in

de dagelijkse praktijk. Resterende vragen gaan onder andere over de effectiviteit van andere immunosuppressieve medicatie ter preventie van antistoffen en de mogelijkheden om alsnog effectiviteit te bereiken met hogere spiegels (Wolbink, 2009). Een ander meer praktisch punt is dat bij falen van een biological na een initiële goede response stoppen met dit medicament voor de hand ligt, met of zonder antistoffen.

Andere biologicals

Ook bij andere biologicals worden lokale en acute infusiereacties alsmede de vorming van antistoffen beschreven. Gebruik van anakinra gaat bij de meerderheid van de patiënten (tot 70%) gepaard met lokale reacties op de plaats van injectie, die overigens zelden behandeling behoeft (Bresnihan et al, 2004; Fleischmann et al, 2003). Bij anakinra werd bij 2.8% van de 297 RA patiënten aanwezigheid van antistoffen geconstateerd (Cohen et al, 2004). Bij 7 van de 8 patiënten met antistoffen traden lokale injectiereacties op. Ook bij abatacept wordt bij 3% (60 van de 1990) antistofvorming gevonden (Haggerty et al, 2007).

Infusie van rituximab leidt bij ongeveer 35% van de patiënten tijdens het eerste infuus tot infusiereacties (Emery et al, 2006). Dit percentage daalt tot 10% bij het tweede infuus. In een studie bij 58 patiënten met RA werd de ontwikkeling van anti-rituximab antistoffen waargenomen bij 5 (8.6%) van de deelnemers (Thurlings et al, 2009). Bij gebruik van tocilizumab is in een studie met 802 patiënten tijdens infusie bij 1 patiënt een anafylactische reactie opgetreden en werd de studie bij een andere patiënt gestaakt in verband met een niet-bedreigende overgevoeligheidsreactie (Genovese et al, 2008). In een andere RCT wordt melding gemaakt van 9.1% infusiereacties in de 4 mg/kg tocilizumab groep, versus 9.4% in de 8 mg/kg tocilizumab groep en 6.3% in de placebogroep (Emery et al, 2008).

Preventie van lokale/ infusie-reacties en antistofvorming

Bij RA patiënten bleek het optreden van infusiereacties geassocieerd met aanwezigheid van anti-nucleaire antistoffen en afwezigheid van gelijktijdig MTX gebruik (Kapetanovic et al, 2006). Naast gelijktijdig gebruik van MTX kan een lage dosis glucocorticoiden de frequentie van transfusiereacties doen afnemen (van 8.6 naar 4.6%) (Augustsson et al, 2007). Ook bij rituximab is aangetoond dat gebruik van corticosteroiden het optreden van infusiereacties met zo'n 30% reduceert (Emery et al, 2006).

Indien zich een lichte tot milde transfusiereactie heeft voorgedaan kan, ter preventie van een reactie bij een volgend infuus, eventueel premedicatie in de vorm van clemastine en paracetamol p.o., 1,5 uur voor een volgend infuus worden gegeven. Voor aanvang van het infuus wordt vervolgens gedurende 15 minuten een testdosis infliximab (10 ml/uur) gegeven. Indien zich eerder ernstige reacties hebben voorgedaan wordt bovendien tevoren 100 mg hydrocortison i.v. toegediend. Met dit protocol werden geen recidief reacties waargenomen (Cheifetz et al, 2003). Bij RA patiënten bleek de ontwikkeling van antistoffen tegen infliximab (HACA, humane anti-chimere antistoffen) indirect gerelateerd aan de gebruikte dosering infliximab. HACA werden aangetoond bij 53%, 21% en 7% van de patiënten die respectievelijk een dosering van 1, 3, en 10 mg/kg infliximab kregen. Deze data moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd omdat het (theoretisch) mogelijk is dat bij een hogere dosering infliximab de HACA worden weggevangen. Gelijktijdig gebruik van een lage dosis MTX (7.5 mg/week) resulteerde in een verdere afname van de HACA formatie tot respectievelijk 15%, 7% en 0% in de 3 verschillende groepen ((Maini et al, 1998). Ook bij patiënten met de ziekte van Crohn werd

minder HACA vorming gevonden in patiënten die gelijktijdig immunosuppressieve medicamenten (azathioprine, mercaptopurine of methotrexaat) gebruikten. Van de patiënten met immunosuppressieve medicamenten ontwikkelden 43% (24 van de 56) antistoffen in vergelijking met 75% (52 van de 69) van de patiënten zonder deze middelen ($p < 0.01$) (Baert et al, 2003), hetgeen in een vervolgstudie werd bevestigd (Vermeire et al, 2007). Ook premedicatie met hydrocortison verlaagt het optreden van antistofvorming bij Crohn patiënten, maar kan dat niet volledig voorkomen (Farrell et al, 2003). Bij patiënten met de ziekte van Crohn wordt in de richtlijnen bij gebruik van infliximab premedicatie met 200 mg hydrocortison en co-medicatie in de vorm van een thiopurinemetaboliet of foliumzuurantagonist aanbevolen (CBO-IBD, 2008). Daarentegen wordt gebruik van dergelijke co-medicatie bij patiënten met ankyloserende spondylitis (AS) niet aanbevolen (Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Ankyloserende Spondylitis. 2009). Tenslotte wordt, bij gebruik van infliximab zowel bij IBD als AS, een inductieschema met infusie bij 0,2 en 6 weken aanbevolen, terwijl tegelijkertijd gewezen wordt op een voortgaande onderhoudstherapie met infliximab teneinde het interval tussen toedieningen niet te verlengen (zoals bij on demand behandeling) omdat dit ook geassocieerd is met meer infuusreacties. Dit regime gaf bij Crohn patiënten minder antistofvorming dan een regime waarbij een enkele infusie werd gegeven (Hanauer et al, 2004).

Behandeling van lokale/ infusie-reacties

Uit een studie bij Crohn patiënten behandeld met infliximab blijkt dat bij de meeste patiënten verlaging van de infusiesnelheid volstaat. Bij ernstige reacties kan adrenaline worden gegeven (0.1-0.5 ml, 1:1000, sc) maximaal 2 keer te herhalen met 5 minuten interval, met 100 mg hydrocortison iv, gevolgd door clemastine 2 mg i.v. en paracetamol 1000 mg (Cheifetz et al, 2003). Ook in een studie bij RA en AS patiënten blijkt dat bij een acute infusiereactie terugschroeven van de infusiesnelheid bij de meeste patiënten voldoende is om de symptomen te bestrijden (Lequerre et al, 2006).

Conclusies

Niveau 1	Het gebruik van biologicals (TNF α -blokkers, anakinra, adalimumab, rituximab, tocilizumab) kan gepaard gaan met lokale of systemische infusiereacties. <i>A1</i> <i>Campi 2007</i> <i>B</i> <i>Cohen 2004; Haggerty 2007; Emery 2006; Genovese 2008</i>
-----------------	---

30

Niveau 2	Lokale/infusiereacties verlopen over het algemeen mild en komen minder voor bij gelijktijdig gebruik van immunosuppressieve medicatie, zoals methotrexaat of een lage dosis glucocorticoiden. <i>B</i> <i>Kapetanovic 2006; Augustsson 2007; Emery 2006</i>
-----------------	--

Niveau 1	Bij gebruik van TNF α -blokkers, in het bijzonder bij infliximab en in mindere mate adalimumab, kan antistofvorming voorkomen. De antistofvorming is geassocieerd met een hogere kans op infusiereacties en mogelijk met een verminderde
-----------------	---

	<p>werkzaamheid. Ook gebruik van anakinra en rituximab kan antistofvorming induceren.</p> <p><i>A1 Furst, 2008; Campi et al, 2007</i> <i>B West et al, 2008; Cohen et al, 2004</i> <i>C Thurlings et al 2009</i></p>
--	--

Niveau 1	<p>Vorming van antistoffen tegen infliximab bij RA en de ziekte van Crohn wordt minder vaak gezien tijdens gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva (hydrocortison, methotrexaat, azathioprine).</p> <p><i>A1 Baert et al, 2003, Vermeire et al, 2007</i> <i>B Farrell et al, 2003; Maini et al, 1998</i></p>
-----------------	--

Niveau 3	<p>Vorming van antistoffen tegen infliximab bij de ziekte van Crohn wordt minder vaak gezien door te starten met een oplaadschema en onderhoudstherapie volgens een vast schema.</p> <p><i>C Hanauer et al, 2004</i></p>
-----------------	--

Niveau 2	<p>Bij optreden van milde infusiereacties kan vaak worden volstaan met minderen van de infusiesnelheid.</p> <p><i>B Cheifetz et al, 2003</i> <i>C Lequerre et al, 2006</i></p>
-----------------	---

Niveau 3	<p>Ernstige acute infusiereacties kunnen worden bestreden door het infuus te staken, en de patiënt te behandelen met hydrocortison, clemastine, paracetamol en adrenaline.</p> <p><i>C Cheifetz et al, 2003</i></p>
-----------------	---

5

Overwegingen

Gegevens over het optreden van allergische reacties zijn beperkt, zowel per individueel product als per specifieke indicatie (ziektebeeld). Veel data over monotherapie zijn afkomstig uit de IBD literatuur en betreffen gebruik van infliximab. Bijwerkingen en ontwikkeling van anti-infliximab antistoffen en de behandeling ervan worden in de literatuur beschreven. Aangezien infliximab een chimere antistof is, kunnen bijwerkingen van gehumaniseerde antistoffen minder zijn.

Indien milde infusiereacties optreden, kan vaak worden volstaan met het minderen van de infusiesnelheid.

Bij ernstige reacties ligt het voor de hand het middel in kwestie blijvend te staken. Pas bij ontbreken van alternatieven en ziekteactiviteit die behandeling behoeft, kan worden overwogen het middel opnieuw toe te dienen, dan evenwel nadat een testdosis zonder problemen is gegeven.

15

De rol van antistofbepaling in de dagelijkse praktijk is, naar mening van de werkgroep, in deze onvoldoende uitgekristalliseerd om hierover een standpunt in te nemen.

- 5 Ter preventie van infusiereacties en antistofvorming wordt aanbevolen biologicals te combineren met het gebruik van een ander immunosuppressivum (hydrocortison, methotrexaat, azathioprine), vooral bij ziektebeelden waarbij andere immunosuppressiva vaak toch al worden gebruikt. Deze conclusie is gebaseerd op IBD en RA literatuur bij gebruik van infliximab. Enige terughoudendheid is derhalve op zijn plaats met het generaliseren van deze data naar andere ziektebeelden en biologicals.

10 Aanbevelingen

Ter preventie van allergische reacties (al dan niet gerelateerd aan antistofvorming) wordt aanbevolen om

- bij patiënten met RA en de ziekte van Crohn biologicals te combineren met het gebruik van een ander immunosuppressivum, zoals MTX bij RA of thiopurines bij IBD;
- bij patiënten met de ziekte van Crohn bij gebruik van infliximab te starten met 5 mg/kg in een behandelprogramma van 0-2-6 weken en infusies eventueel te combineren met hydrocortison;
- bij alle andere aandoeningen kunnen geen aanbevelingen geformuleerd worden wegens gebrek aan literatuur.

Bij optreden van milde lokale/infusiereacties dient de infusiesnelheid te worden verminderd.

Om herhaling van milde lokale/infusiereacties te voorkomen valt, voorafgaand aan een volgende infusie, toediening van clemastine en paracetamol te overwegen.

Bij ernstige reacties dient het infuus te worden gestopt.

Een ernstige infusiereactie dient te worden bestreden met hydrocortison, clemastine, paracetamol en op indicatie adrenaline.

15

Mits geen andere behandelalternatieven voorhanden zijn, valt het te overwegen om vóór aanvang van een volgend infuus een testdosis van het biological te geven.

Uitgangsvraag 5

Hoe kunnen cardiovasculaire bijwerkingen van biologicals, zoals hartfalen en dyslipidemie, worden voorkomen en, indien deze optreden, worden behandeld?

5 Inleiding

IMID patiënten hebben een, in vergelijking tot de algemene populatie, tot twee keer verhoogd risico op atherosclerotische aandoeningen en hartfalen. Factoren als systemische inflammatie en medicatiegebruik, waaronder het gebruik van TNF α -blokkers, lijken een rol te spelen, maar de precieze oorzaak van het hartfalen is verre van duidelijk. Zo wordt van TNF α verondersteld dat dit cytokine een belangrijke pathofysiologische rol speelt in de ontwikkeling van hartfalen. De behandeling van patiënten met hartfalen met een TNF α -blokker leidde echter niet tot een verbetering van de myocardfunctie. Bij hogere doseringen anti-TNF α was er zelfs sprake van een trend naar verslechtering van het hartfalen (Danila et al 2008). De vraag is dan ook in hoeverre biologicals, TNF-blokkers in het bijzonder, veilig bij patiënten met hartfalen kunnen worden toegediend.

Daarnaast komt premature atherosclerose bij IMID patiënten vaker voor (Nurmohamed 2007; Popa et al, 2006; van Leuven et al, 2007; Mehta et al, 2009). In het kader van preventie is er toenemende aandacht voor (traditionele) cardiovasculaire risicofactoren, en eventuele correctie daarvan. In het kader van het gebruik van biologicals is van belang in hoeverre het gebruik van deze middelen van invloed is op de traditionele cardiovasculaire risicofactoren, in het bijzonder de hyperlipidemie.

Samenvatting van de literatuur

Hartfalen

25

TNF α -blokkers

TNF α heeft een negatief inotrope invloed op het myocard, remt *remodelling*, en speelt als zodanig een rol in de pathogenese van hartfalen. De effecten van TNF α zijn echter complex. Zo is de invloed op het myocard mogelijk afhankelijk van de expositieduur aan TNF α en de gelijktijdige invloed van andere cytokines als IL-1 β en IL-10.

30

Er zijn diverse *case reports* verschenen van patiënten met RA, IBD, artritis psoriatica of JCA die tijdens het gebruik van TNF α -blokkers hartfalen ontwikkelden of waarbij verergering van bestaand hartfalen optrad. Bij de helft van de patiënten (n=19) met nieuw ontstaan hartfalen was geen risicofactor aanwezig, hetgeen suggereert dat het gebruik van TNF α -blokkers mogelijk een oorzakelijke rol speelt (Kwon et al, 2003). In RCT's is echter geen verhoogd voorkomen van hartfalen gevonden tijdens het gebruik van TNF α -blokkers (Danila et al 2008). Ook in observationele studies is geen verhoogd risico gevonden. In de National Databank for Rheumatic Diseases werden 13.171 patiënten met RA geëvalueerd. Hartfalen werd geconstateerd bij 3.1% van de infliximab en etanercept gebruikers, terwijl dat percentage op 3.8% lag bij patiënten die geen TNF α -blokkers gebruikten. Ook na correctie voor belangrijke covariabelen werd geen verschil in incidentie van hartfalen tussen beide groepen aangetoond (Wolfe & Michaud, 2004). Hartfalen kwam niet voor bij met anti-TNF α behandelde patiënten jonger dan 50 jaar. In een kleine case-control studie werd het optreden van hartfalen in een groep van 103 RA patiënten,

40

behandeld met etanercept, infliximab of adalimumab vergeleken met RA patiënten zonder TNF α -blokkers en niet-RA patiënten. Ook in deze studie werd geen verschil in optreden van hartfalen tussen de groepen gevonden (Cole et al, 2007).

5 In een studie met relatief jonge RA en Crohn patiënten (≤ 50 jaar) werd gedurende de follow-up van 18 maanden bij 9 (0.2%) van de in totaal 2.121 RA en 1.897 Crohn patiënten hartfalen geconstateerd. Het RR bij RA was niet-significant verhoogd (4.3) bij RA patiënten (Curtis et al, 2007). Bij oudere RA patiënten is het risico op hartfalen bij gebruik van TNF α -blokkers mogelijk wel verhoogd. In een RA cohort van patiënten ouder 65 jaar (1.002 behandeld met, 5.593 zonder TNF α -blokkers) werd een verhoogd risico op ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen
10 gevonden (hazard ratio 1.7, 95% CI:1-07-2.69) (Setoguchi et al, 2008). In een grote cohort studie, met 41.885 RA patiënten, werd de incidentie van ziekenhuisopnames ten gevolge van hartfalen onderzocht. De incidentie van hartfalen bedroeg 1.0/100 patiëntjaren. Patiënten behandeld met infliximab en etanercept hadden een lager risico op hartfalen dan de patiënten behandeld zonder DMARDs (RR 0.5, 95% CI:0.2-0.9) en patiënten behandeld met MTX (RR 0.8, 95% CI 0.6-1.0)
15 (Bernatsky et al, 2005).

Recent werden mortaliteitsgegevens uit de BIOBADASER database gepubliceerd, een nationaal Spaans cohort van RA patiënten behandeld met biologicals waarbij de mortaliteit van patiënten behandeld met TNF α -blokkers werd vergeleken met de mortaliteit van RA patiënten afkomstig uit de EMECAR database, welke niet werden behandeld met TNF α -blokkers. Zowel de
20 mortaliteit t.g.v. alle doodsoorzaken als de cardiovasculaire sterfte was lager in de groep RA patiënten behandeld met anti-TNF. Ook incidentie van hartfalen, voor leeftijd gestratificeerd, was lager in deze groep (0.4 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.2-0.9/100 patiëntjaren) versus 1.9 (1.3-2.7)/100 patiëntjaren (Carmona et al, 2007). Uit de Duitse RABBIT database kwamen soortgelijke gegevens naar voren. Optreden van hartfalen in RA patiënten in een tijdsspanne van
25 3 jaar was 2.2% en 0.4% bij patiënten respectievelijk met en zonder cardiovasculaire ziekte op het moment van starten van een behandeling met een TNF α -blokker. Dit cohort besloeg 2.757 patiënten. Het gebruik van anti-TNF middelen was eerder geassocieerd met een lager, dan een hoger risico op hartfalen (HR 0.7, 95% CI: 0.27-1.84) (Listing et al, 2008). In een subanalyse van 98 patiënten met bekend hartfalen werd geen associatie gevonden tussen verergering van
30 hartfalen en gebruik van TNF α -blokkers.

Samenvattend zijn geen harde data voorhanden die een verhoogd risico op het nieuw ontstaan of verergering van bestaand hartfalen aantonen bij IMID patiënten door gebruik van TNF α -
blokkers (Danila et al, 2008). Wellicht moet een uitzondering worden gemaakt voor patiënten ouder dan 65 jaar en voor patiënten met klasse III en IV hartfalen, omdat die in studies
35 geëxcludeerd waren. Men moet zich echter realiseren dat de data waarop deze conclusies zijn gebaseerd berusten op studies waarin zeer verschillende definities van hartfalen werden gehanteerd en dat bij een groot aantal studies patiënten met hartfalen tevoren werden geëxcludeerd.

Door onder andere de ACR wordt hartfalen NYHA klasse III-IV, ongeacht de leeftijd, als een
40 contra-indicatie voor het gebruik van TNF α -blokkers beschouwd (Saag et al, 2008). Dit is gebaseerd op een tweetal gerandomiseerde, gecontroleerde studies bij niet-RA patiënten. In de RENEWAL studie werd het effect van etanercept op ziekenhuisopname door hartfalen en mortaliteit in patiënten met NYHA klasse II-IV chronisch hartfalen met een ejectionfrac-tie van \leq
45 0.30 beoordeeld. Enig effect op beide uitkomstmaten kon niet worden aangetoond (Mann et al, 2004). In een andere studie werd toevoegen van infliximab in verschillende doseringen bij

patiënten met NYHA klasse III-IV hartfalen en een ejectiefractie ≤ 0.35 onderzocht. De ejectiefractie in de patiënten behandeld met 5 mg/kg infliximab verbeterde. Het gecombineerde risico van overlijden als gevolg van elke oorzaak en opname als gevolg van hartfalen was significant verhoogd in patiënten behandeld met 10 mg/kg infliximab (Chung et al, 2003).

- 5 In de recent gepubliceerde richtlijnen voor de behandeling van inflammatoire darmziekten wordt eveneens hartfalen NYHA klasse III-IV als contra-indicatie voor het gebruik van TNF α -blokkers beschouwd (CBO-IBD, 2008).

Andere biologicals

- 10 Over de andere biologicals zijn zeer beperkt data verschenen in relatie met hartfalen. In de RCT's met anakinra, tot op heden gepubliceerd, is geen hartfalen vermeld in de met anakinra behandelde RA patiënten (Cohen et al, 2004; Fleischmann et al, 2006). Dat geldt evenzeer voor abatacept (Kremer et al, 2006; Weinblatt et al, 2007) en rituximab (Cohen et al, 2006).

15 ***Hyperlipidemie***

TNF α -blokkers

Patiënten met systemische reumatische ziekten hebben een verhoogd cardiovasculair risico, wat onder ander wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van dyslipidemie, deels gerelateerd aan ziekteactiviteit. Inflammatie leidt tot lagere totaal cholesterol maar vooral ook verlaagde HDL-cholesterol spiegels.

- 20 Het gebruik van TNF α -blokkers heeft op het lipidenprofiel mogelijk een gunstig effect, al is de literatuur hierin niet eenduidig. In een eerste, kleine studie naar de effecten van TNF α -blokkers vonden Cauza et al in 15 patiënten met RA een ongunstige, pro-atherogene verschuiving in het lipidenprofiel na gebruik van infliximab (Cauza et al, 2002). In een grotere studie, met 69 RA patiënten, werd een stijging van totaal cholesterol en HDL cholesterol gezien na 2 weken behandeling met infliximab (Vis et al, 2005), waarbij het atherogene profiel gelijk bleef. Soortgelijke resultaten in patiënten met RA, werden beschreven tijdens behandeling met infliximab en etanercept (Seriolo et al, 2006; Spanakis et al, 2006) en met adalimumab (Popa et al, 2009). Daarentegen werd in andere studies na 1 jaar behandeling geen verschil op het lipidenspectrum gevonden tijdens gebruik van TNF α -blokkers en werd zelfs een verslechtering gerapporteerd na 2 jaar infliximab gebruik (Dahlqvist et al, 2006; Kiortsis et al, 2006). In een studie met 80 RA patiënten werd tijdens een studieduur van 48 weken aanvankelijk een verbetering van het lipidenprofiel gevonden, maar aan het einde van de studie was dit effect weer verdwenen (Peters et al, 2007). Het effect van TNF α -blokkers op het lipidenprofiel lijkt derhalve
35 vooral passagere en klinisch weinig relevant.

Andere biologicals

Over de effecten van andere biologicals is slechts zeer beperkte informatie voorhanden. In een ongecontroleerde studie met 5 RA patiënten, behandeld met rituximab, werd het lipidenprofiel tot 16 weken na behandeling bepaald. Totaal cholesterol daalde 3-11% en HDL-Cholesterol steeg 14-35% bij de patiënten (Kerekes et al, 2009). Gebruik van tocilizumab leidt tot geringe stijging in totaal cholesterol (gemiddeld 0.8 mmol/l), HDL cholesterol (0.1 mmol/l) en LDL cholesterol (0.5 mmol/l), welke gerelateerd is aan daling van de CRP waarden (Genovese et al, 2008; Emery et al, 2008). De lange termijn klinische consequenties hiervan zijn nog niet duidelijk.

45

Conclusies

Niveau 3	<p>Het gebruik van TNFα-blokkers leidt niet tot <i>de novo</i> hartfalen, of verergering van bestaand hartfalen bij RA en Crohn patiënten. Patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten met klasse III en IV vormen hierop mogelijk een uitzondering.</p> <p><i>B</i> Wolfe en Michaud 2004 <i>C</i> Cole et al, 2007; Curtis et al, 2007; Setoguchi et al, 2008; Bernatsky et al, 2005; Carmona et al, 2007; Listing et al, 2008</p>
-----------------	---

Niveau 4	<p>Er zijn geen aanwijzingen dat gebruik van rituximab, anakinra, tocilizumab of abatacept een verhoogd risico geeft op de ontwikkeling of progressie van hartfalen bij patiënten met IMID, maar data hierover zijn zeer beperkt.</p> <p><i>C</i> Cohen et al, 2002; Fleischmann et al, 2006; Kremer et al, 2006; Cohen et al, 2006; Weinblatt et al, 2007</p>
-----------------	--

Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van TNFα-blokkers en van Tocilizumab een tijdelijke, geringe verandering geeft van het lipidspectrum bij de patiënten die met deze middelen worden behandeld. De klinische consequenties hiervan zijn onduidelijk. Van andere biologicals zijn de effecten op het lipidspectrum onvoldoende onderzocht.</p> <p><i>B</i> Nurmohammed 2007</p>
-----------------	--

5 Overwegingen

De literatuur over (nieuw ontstaan of vergeren van bestaand) hartfalen bij IMID is beperkt en is met name gebaseerd op RA patiënten. Overtuigende bewijzen dat gebruik van TNF α -blokkers hartfalen induceert of verergert zijn niet voorhanden. Toch heeft de werkgroep gemeend een standpunt in te moeten nemen dat in overeenstemming is met *1B-teksten* en overige richtlijnen.

- 10 Bij patiënten met hartfalen met een NYHA klasse III-IV (tabel) is terughoudendheid geïndiceerd, waarbij dus voor het starten met een TNF α -blokker op basis van anamnese een oordeel over de cardiale situatie van de patiënt moet worden verkregen.

TABEL 1: NYHA classificatie hartfalen

- 15
- Klasse I: Patiënten zonder beperking van fysieke activiteit. Normale activiteit veroorzaakt geen klachten.
 - Klasse II: Patiënten met een geringe beperking van fysieke activiteit. Geen klachten in rust, maar wel bij matige fysieke activiteit.
 - Klasse III: Patiënten met een duidelijke beperking van de fysieke activiteit. Geringe inspanning geeft al klachten.
 - Klasse IV: Patiënten met ernstige beperkingen in de fysieke activiteit. Klachten zijn ook in rust aanwezig.
- 20

Voor andere biologicals zijn er geen aanwijzingen dat deze de hartfunctie beïnvloeden. Ook hiervoor geldt dat deze conclusie is gebaseerd op beperkte informatie (zeker voor de nieuwere middelen) en dat informatie over bijwerkingen over het algemeen korte follow-up betreft. Dit geldt eveneens voor de invloed van biologicals op het lipidenspectrum. Met name studies met
5 langere follow-up en optreden van cardiovasculaire events zijn in deze van essentieel belang, maar ontbreken.

Aanbevelingen

Bij IMID patiënten met hartfalen NYHA klasse III-IV is terughoudendheid bij het geven van TNF α -blokkers geïndiceerd.

Andere biologicals kunnen aan IMID patiënten worden gegeven zonder dat daarbij rekening hoeft te worden gehouden met een eventueel verhoogd cardiovasculair risico. Er zijn geen specifieke voorzorgsmaatregelen geïndiceerd.

10

Bij gebruik van biologicals hoeven geen specifieke (extra) maatregelen te worden genomen betreffende het lipidenspectrum; een uitzondering vormt mogelijk Tocilizumab.

Uitgangsvraag 6

Op welke wijze dient bij IMID patiënten die worden behandeld met biologicals te worden omgegaan met het risico op maligniteiten?

5

Inleiding

Het immuunsysteem speelt ook een belangrijke rol bij de afweer in de zin van tumorsurveillance. Het gebruik van biologicals werpt dan ook de vraag op of deze medicatie niet tot een verhoogde incidentie van maligniteiten leidt.

10 Naast de systematische literatuursearch is ook gezocht op de website van de Europese en Amerikaanse registratieautoriteiten (EMA en FDA) naar aanvullende, post-marketing, informatie.

Voordat de uitgangsvraag beantwoord kan worden is natuurlijk van belang geïnformeerd te zijn over de achtergrondincidenties van maligniteiten in de algemene bevolking en bij patiënten met inflammatoire aandoeningen.

15

Achtergrondincidenties

Reumatoïde artritis; In een recente meta-analyse van observationele studies bij RA is gekeken naar het relatieve risico ten opzichte van de algemene populatie. Daaruit komt naar voren dat het *overall* risico vergelijkbaar is ten opzichte van de algemene populatie (Standardized Incidence Ratio (SIR): 1,05; 1,01 – 1,09) (Smitten et al, 2008). Echter lymfomen en longtumoren komen vaker voor, terwijl colorectale- en mammatumoren minder vaak voorkomen. De respectievelijke SIRs zijn 2,08 (1,80 – 2,39), 1,63 (1,43 – 1,87), 0,77 (0,65 – 0,90) en 0,84 (0,79-0,90). Het verdubbelde risico op lymfomen lijkt gerelateerd te zijn aan de ziekteactiviteit en is ook al aanwezig bij *new onset inflammatory polyarthritis* (Askling et al, 2005).

20

25

Spondylitis ankylopoetica; Voor spondylitis ankylopoetica zijn er onvoldoende literatuurgegevens voorhanden om tot een betrouwbare uitspraak te komen over het maligniteitsrisico.

Artritis psoriatica; Uit de slechts beperkte literatuur komen geen aanwijzingen dat artritis psoriatica gepaard gaan met een *overall* verhoogde kans op maligniteiten (Rohekar et al, 2008).

30

35

Psoriasis; Bij psoriasis is er, ten opzichte van de algemene populatie, een hoger achtergrondrisico voor lymfomen (Hannuksela-Svahn et al, 2000), waarbij het relatief risico, net als bij RA, afhangt van de ziekteactiviteit. Zo hebben patiënten met milde psoriasis een relatief risico tussen de 1,4 – 3,2, terwijl ernstige psoriasis gepaard gaat met relatieve risico's variërend tussen 4,1 en 10,8 (Gelfand et al, 2003; 2006). Daarnaast is er een verhoogd risico voor huidtumoren bij eerdere UV therapie (met name PUVA) of door het gebruik van immunosuppressiva zoals ciclosporine (Marcil, en Stern, 2001; Paul et al, 2003).

40

Inflammatoire darmziekten; Patiënten met inflammatoire darmziekten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van darmkanker. In een meta-analyse van 116 studies werd een prevalentie van 3,7% gerapporteerd voor een willekeurige patiënt met colitis ulcerosa en 5,4% voor patiënten met pancolitis, terwijl het cumulatieve risico voor het ontstaan van een carcinoom 2, 8 en 18% na respectievelijk 10, 20 en 30 jaar bleek (Eaden et al, 2001). Recentere studies laten echter een veel

minder hoog risico (Rutter et al, 2006) of zelfs een vergelijkbare incidentie zien in vergelijking met de achtergrondpopulatie (Jess et al, 2006).

5 Bij de ziekte van Crohn is het relatieve risico voor het ontstaan van dikkedarmkanker ongeveer 2,5 voor de totale patiëntengroep en 5,6 voor degenen, waarbij de ziekte alleen gelokaliseerd is in het colon (Ekbom et al, 1990; Bernstein et al, 2001). De gemiddelde duur van de ziekte voorafgaande aan het carcinoom is vergelijkbaar voor de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, respectievelijk 15 en 18 jaar (Bernstein et al, 2001). Ook is het risico op tumoren van de dunne darm verhoogd bij de ziekte van Crohn met een relatief risico ver boven de 20, leidend tot een absoluut risico van 2,2% na 25 jaar ziekte (Palascak-Juif et al, 2005).

10 Er is discussie of het achtergrondrisico op het krijgen van een lymfoom bij patiënten met de ziekte van Crohn verhoogd is (Loftus et al, 2000; Lewis et al, 2001, Bernstein et al, 2001). Het risico is hoogstens licht verhoogd. Onmiskenbaar draagt gebruik van thiopurine-antagonisten wel bij aan lymfoomrisico (Kandiel et al, 2005; Beaugerie et al, 2009).

15 Non-melanoma huidtumoren lijken vaker aanwezig bij IBD-patiënten met een incidentie rate ratio van 1,64 (95% B.I. 1,51-1,78), waarbij er associatie is gemeld met thiopurinegebruik (Long et al, 2009).

JIA; Gegevens over de achtergrond incidentie van maligniteiten bij JIA zijn niet aanwezig.

Samenvatting van de literatuur

20 Bij het beoordelen van de literatuur is uitgegaan van registers van cohortstudies, al dan niet grootschalige, (gecombineerde) trial gegevens en extensies hiervan, meta-analyses en systematische reviews. De (aanvullende) informatie van de EMEA en FDA wordt apart besproken.

25 Reumatoïde artritis

Uit een geïntegreerde database van 22 trials met etanercept (n = 4.322, 6.798 ptjr) was de SIR voor maligniteiten bij patiënten < 65 jr 0,9 (0,6 – 1,3) en voor patiënten ≥ 65 jr 1,3 (0,7 – 1,9) met andere woorden vergelijkbaar met de algemene populatie (Fleischmann et al, 2006). Een eerdere studie met een kleiner aantal patiëntjaren hadden dit ook al laten zien (Moreland et al, 30 2006). In een Zweeds biologicals register (ARTIS, n = 6.604) en een nationaal RA register (n = 67.743) zijn de incidenties van lymfomen onderzocht en vergeleken met de algemene populatie (Askling et al, 2009). Het relatieve risico (RR) bij met anti-TNF α behandelde RA patiënten vs algemene populatie was 2,7 (1,8-4,1), terwijl dat binnen de RA-populatie tussen wel TNF α en geen TNF α behandeling niet significant verschilde (RR: 1,4 (0,8 – 2,1). Wat andere hematologische maligniteiten betreft bleek bij leukemieën een vergelijkbaar patroon, i.e. 35 verhoogde SIRs bij RA onafhankelijk van de therapie (SIR anti-TNF α : 2,0, 0,2 – 7,3) (Askling et al, 2005). Thans worden de gegevens van 8 Europese registers gezamenlijk geanalyseerd en uit een eerste rapport blijkt dat het gebruik van TNF α -blokkers niet leidt tot toename van het aantal lymfomen (Zink et al, 2009).

40 De bevindingen m.b.t. lymfomen zijn overigens ook in overeenstemming met de observaties van de *National Data Bank for Rheumatic diseases* (NBD) waar 908 reumatologische praktijken aan deelnemen en halfjaarlijks vragenlijsten aan de patiënten worden verstuurd (Wolfe&Michaud, 2007). Voor deze vraagstelling is gebruikgemaakt van de gegevens van 19.562 patiënten (89.710 ptjr) waarvan 55,3% werd behandeld met anti-TNF- α en 68,0% met MTX. De OR anti-TNF α vs

geen anti-TNF α was 1,0 (0,6-1,8) en de OR TNF- α /MTX vs MTX was 1,1 (0,6-2,0). De SIR (ten opzichte van de algemene bevolking) was 1,8 (1,5-2,2).

5 Bij een ander grootschalig gecombineerd Amerikaans/Canadees cohortonderzoek bij RA met 1.152 biologicals-gebruikers (2.940 ptjr) en 7.306 MTX gebruikers (30.300 ptjr) was er geen significant verschil tussen anti-TNF α en MTX voor wat betreft hematologische maligniteiten en solide tumoren (Setoguchi et al, 2006). Ten opzichte van de algemene bevolking waren er overigens wel meer lymfomen, myelomen, melanomen, longtumoren en tumoren van de urinewegen.

10 Inzake non-melanoma maligne huidtumoren (i.e. basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) werden 15.789 RA patiënten (40.125 ptjr) vergeleken met 3.639 artrosepatiënten (9.988 ptjr). RA bleek geassocieerd te zijn met verhoogd risico t.o.v artrose (HR 1,19). Anti-TNF α gebruik zonder methotrexaat liet een verhoging zien (HR: 1,24, p= 0,089), zij het niet statistisch significant, terwijl anti-TNF α /methotrexaat een verdubbeling van het risico gaf (HR: 1,97, p = 0.001) (Chakravarty et al, 2005). In de veel bekritiseerde meta-analyse van Bongartz et al. zijn in totaal 9 trials met in totaal 3.493 anti-TNF α en 1.512 placebo behandelde patiënten geanalyseerd waarbij de gepoolde odds ratio (anti-TNF α vs placebo) 3,3 (1,2-9,1) was (Bongartz et al, 2006). Echter methodologisch zijn diverse kanttekeningen te plaatsen (Costenbader et al, 2006; Okada en Siegel, 2006; Callegari et al, 2006). Op grond van deze meta-analyse kan niet de conclusie worden getrokken dat TNF α -blokkers tot verhoogde kans op maligniteiten leiden. Overigens blijkt dat bij 20 RA geen essentiële verschillen zijn met betrekking tot het maligniteitsrisico tussen infliximab, etanercept en adalimumab (Askling et al, 2009).

In een jaar durende placebogecontroleerde trial met abatacept, bij in totaal 1.441 patiënten, was het percentage tumoren, zowel benigne als maligne, in beide groepen gelijk (3,5%) (Weinblatt et al, 2006).

25 Uit cumulatieve analyses van respectievelijk 5 en 7 registratiestudies blijkt dat abatacept niet gepaard gaat met meer maligniteiten ten opzichte van niet met abatacept behandelde RA-patiënten (Sibilia en Westhovens, 2007; Simon et al, 2009).

Uit beperkte data kan opgemaakt worden dat anakinra niet gepaard lijkt te gaan met een verhoogd risico op maligniteiten (Sibilia en Westhovens, 2007; Fleischmann et al, 2006).

30

Psoriasis

Een review van de klinische studies met etanercept liet een verhoogde kans zien op plaveiselcelcarcinoom bij psoriasis met OR's variërend tussen de 2,1 en 5,0 afhankelijk van de mate van zonlichtexpositie (Gottlieb et al, 2008). De gecombineerde informatie uit de Europese registratiedossiers is als volgt:

35

- infliximab; In de twee registratiestudies (EXPRESS en SPIRIT) met 564 patiënten werden 9 maligniteiten van de huid (plaveiselcelcarcinoom (in situ): n = 5, basaalcelcarcinoom n = 3, spinocellulair carcinoom n = 1) gemeld, en geen in de (te kleine) placebogroep.

40

- adalimumab; Bij de placebogecontroleerde studies waren bij adalimumab vaker maligniteiten (m.n. huidtumoren) dan bij de met placebo behandelde patiënten. Bij de met adalimumab behandelde patiënten (n = 1.696; 1.684 ptjr) waren er bij 12 patiënten 15 non-melanoma huidcarcinomen.

45

- etanercept; Het EMEA rapport uit 2004 vermeldt 13 huidtumoren bij 12 patiënten (1.039 ptjr) en stelt dat dit lager dan verwacht zou zijn in een vergelijkbare matige tot ernstige, niet met etanercept behandelde, psoriasis populatie.

Inflammatoire darmziekten

5 Sinds enkele jaren zijn twee grootschalige PMS studies bij patiënten met de Ziekte van Crohn die met infliximab worden behandeld. Uit beide registers blijkt tot nu toe geen verhoogd risico op lymfomen of andere maligniteiten bij het gebruik van infliximab (Colombel et al, 2008; Lichtenstein et al, 2008). Een review uit 2007 van 6 trials en 4 retrospectieve en case-control studies met in totaal 2.109 met infliximab behandelde patiënten met de ziekte van Crohn liet eveneens geen verhoogde kans op maligniteiten zijn. Dit gold eveneens voor 9 trials en 2
10 retrospectieve studies met in totaal 629 met infliximab behandelde patiënten met een colitis ulcerosa (Biancone et al, 2007).

Daarentegen toont een recente meta-analyse van 9 RCT's, 3 cohorten en 14 case series met in totaal 8.109 patiënten met de ziekte van Crohn, een verdubbeling van de kans op lymfomen ten opzichte van de algemene bevolking (6,1 per 10.000 ptjr) (Siegel et al, 2009). Anti-TNF gebruikende patiënten hadden een SIR van 3,2 (95% CI: 1,5-6,9), vergelijkbaar met patiënten die
15 alleen immuunsuppressiva hadden gebruikt. Hier moet echter opgemerkt worden dat het merendeel van de anti-TNF α populatie eerder met thiopurinederivaten werd behandeld, een medicamentengroep die inmiddels onweersproken geassocieerd is met verhoogd lymfoomrisico. Uit een grote case-control studie bleek dat het gebruik van biologicals gepaard ging met een
20 verdubbeling van het risico op non-melanoma huidtumoren bij de ziekte van Crohn (OR 2,2 ; 1,1 – 4,5. Voldoende data voor colitis ulcerosa zijn nog niet beschikbaar (Long et al, 2009).

Overige informatie

Recent heeft de FDA een waarschuwing doen uitgaan over een verhoogd risico op maligniteiten
25 bij het gebruik van TNF α -blokkers bij kinderen en adolescenten. Dit is gebaseerd op 48 maligniteiten bij kinderen en adolescenten, waarvan de helft bestond uit lymfomen (FDA Questions and Answers – TNF α Blockers, 2009). Voor infliximab was het verwachte aantal lymfomen en andere maligniteiten hoger dan verwacht. Voor etanercept (voornamelijk gegeven bij JIA) gold dit alleen voor lymfomen. Over de sterkte van deze associatie is geen uitspraak te
30 doen omdat in 90% van de gevallen ook andere immunosuppressiva werden gegeven.

Daarnaast heeft de FDA 147 post-marketing rapporten (inclusief 4 pediatrie) rapporten) van leukemie beoordeeld waarbij een mogelijke associatie naar voren komt, wat de reden voor de FDA vormt om dit nu expliciet te laten vermelden in de bijsluiterteksten (FDA. Information for
Healthcare Professionals: TNF α - Blockers, 2009).

35 Recentelijk is ustekinumab beschikbaar gekomen voor de behandeling van psoriasis. Uit het Europese registratiedossier komen weliswaar meer maligniteiten in de ustekinumab behandelde patiënten naar voren ten opzichte van placebo, maar de overall gestandaardiseerde incidenties laten geen significant verschil zien tussen ustekinumab en placebobehandelde patiënten. Eind september is dit middel ook in Amerika voor de behandeling van psoriasis beschikbaar gekomen,
40 waarbij aan de fabrikant een strikte post-marketing surveillance is opgelegd door de FDA. De EMEA gaat overigens minder ver en stelt alleen dat er nog meer data moet komen.

In 2009 zijn 15 casussen met hepatosplenisch T-cel lymfoom beschreven, een bijzonder kwaadaardig en therapieresistent type van lymfoom, in associatie met infliximabgebruik bij IBD (Mackey et al, 2009). Dit betrof veelal jonge patiënten die infliximab gebruikten in combinatie

met een thiopurinederivaat of glucocorticoiden. Ook bij adalimumabgebruikers zijn inmiddels 3 casussen beschreven (Richtlijn CBO-IBD, 2008).

Conclusies

5

Niveau 2	Het is aannemelijk dat, ondanks een verdubbeling van het risico op lymfomen, het overall risico op maligniteiten bij RA niet verhoogd is ten opzichte van de algemene bevolking. <i>B</i> <i>Smitten et al, 2008</i>
-----------------	---

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat, ondanks een verhoogd risico op lymfomen, het overall risico op maligniteiten bij artritis psoriatica niet verhoogd is ten opzichte van de algemene bevolking. <i>C</i> <i>Robekar et al, 2008</i> <i>C</i> <i>Hannuksela-Svahn et al, 2000</i>
-----------------	--

Niveau 4	Voor spondylitis ankylopoetica en JIA zijn onvoldoende of geen gegevens beschikbaar om tot een uitspraak te komen over een verhoogde kans op het ontwikkelen van maligniteiten. <i>D</i> <i>Mening van de werkgroep</i>
-----------------	--

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat het risico op darmkanker verhoogd is bij inflammatoire darmziekten ten opzichte van de algemene bevolking, maar over de grootte hiervan is de literatuur niet eenduidig. <i>C</i> <i>Eaden et al, 2001; Rutter et al, 2006; Jess et al, 2006</i>
-----------------	--

Niveau 2	Gepoolde gegevens van individuele trials met TNF α -blokkers bij RA, SA en artritis psoriatica geven geen uitsluitel c.q. spreken elkaar tegen als het gaat om de vraag of deze middelen gepaard gaan met een verhoogd risico op ontwikkeling van maligniteiten. <i>B</i> <i>Bongartz et al, 2006; Nannini et al, 2009</i>
-----------------	--

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het gebruik van TNF α -blokkers bij RA, met name in combinatie met methotrexaat, leidt tot toename van non-melanoma maligne huidtumoren. <i>B</i> <i>Chakravarty et al, 2005</i>
-----------------	---

10

Niveau 3	Ook is het aannemelijk dat het gebruik van TNF α -blokkers bij psoriasis, alsmede bij de ziekte van Crohn, leidt tot een toename van non-melanoma huidtumoren
-----------------	--

	(plaveiselcelcarcinoom). <i>C</i> <i>Gottlieb et al, 2008</i> <i>C</i> <i>Long, 2009</i>
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat TNF α -blokkers bij RA geen additioneel verhoogde kans geven op lymfomen. <i>C</i> <i>Askling et al, 2009; Wolfe et al, 2007</i>
Niveau 3	Bij de ziekte van Crohn is bij het gebruik van TNF α -blokkers mogelijk wel een verhoogd risico op lymfomen ten opzichte van placebo, maar de literatuur is hier niet eenduidig over. <i>C</i> <i>Siegel et al, 2009</i>
Niveau 4	Van de andere biologicals zijn te weinig data om gefundeerde uitspraken te doen over een al dan niet verhoogd risico op maligniteiten. <i>D</i> <i>Mening van de werkgroep</i>

5 Overwegingen

In de meeste trials zijn patiënten met maligniteiten in de voorgeschiedenis uitgesloten wat kan leiden tot een vertekend beeld inzake het optreden van nieuwe maligniteiten. Voor de ‘gouden’ regel in de dagelijkse praktijk om patiënten met een maligniteit in de afgelopen 5 jaar uit te sluiten van behandeling met biologicals is geen goede onderbouwing.

10 Op grond van de huidige gegevens kan een licht verhoogd risico niet worden uitgesloten dan wel worden aangetoond. Gezien de zeer lage incidenties is de impact voor de behandeling van de individuele patiënt zeer beperkt. Al met al moet in geval met een maligniteit in de voorgeschiedenis alertheid geboden zijn, maar is dit geen absolute contra-indicatie.

15 Op grond van de huidige gegevens is vooraf screening op maligniteiten niet geïndiceerd. Wel is meer aandacht voor de huid aangewezen omdat TNF α -blokkers vaker leiden tot non-melanoma huidtumoren. Het basaalcelcarcinoom is goed te behandelen maar het plaveiselcarcinoom kan metastaseren, derhalve is actief monitoren gewenst. Personen met bovengemiddelde zonblootstelling in het verleden, hetzij beroepsmatig (vissers of agrariërs), therapeutisch (bijv. ultraviolet lichttherapie), of recreatief, die daarnaast behandeld worden met ciclosporine of
20 azathioprine behoren tot een extra risicogroep.

Aanbevelingen

Het is niet geïndiceerd om IMID patiënten, bij wie men een behandeling met biologicals wil starten, vooraf te screenen op maligniteiten. Wel dient men zich op de hoogte te stellen van voorafgaande maligniteiten.

Maligniteit in de voorgeschiedenis vormt bij IMID patiënten geen absolute contra-indicatie om behandeld te worden met biologicals.

Het is gewenst om bij IMID patiënten die bekend zijn met een maligniteit in de voorgeschiedenis alert te zijn op de ontwikkeling van tumoren.

Het wordt geadviseerd om IMID patiënten die behandeld worden met biologicals te informeren over het mogelijk risico op de ontwikkeling van huidtumoren en het belang van zelfinspectie van de huid van armen/benen/hoofd/hals te benadrukken.

Wanneer bij een IMID patiënt een plaveiselcelcarcinoom van de huid wordt vastgesteld, dient in overleg met de dermatoloog risicoanalyse plaats te vinden naar de kans op nieuwe tumoren. Indien verhoogd, dan dient overwogen te worden de behandeling met biologicals te staken.

Hoofdstuk III Zwangerschap en biologicals

Uitgangsvraag 7

- 5 Welke werkwijze heeft bij de behandeling met biologicals de voorkeur bij zwangerschapswens (vrouw en man) tijdens de zwangerschap en tijdens borstvoeding?

Inleiding

- 10 Veel typen van IMID komen vaker voor bij jonge vrouwen en mannen in de vruchtbare periode, al dan niet met kinderwens. Een richtlijn voor beleid rondom zwangerschapswens, gedurende zwangerschap en ten tijde van eventuele borstvoeding is derhalve van groot belang. Gecontroleerde studies zijn over dit onderwerp niet voorhanden. Onze kennis hieromtrent is derhalve gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek, op theoretische basisprincipes vanuit met name farmacologie en op ervaringen uit de alledaagse praktijk, dat wil zeggen casuïstiek en grote (inter)nationale sets met registratiegegevens over zwangerschap en geboortes bij IMID-patiënten en hun partners. Deze ervaringen brengen het gewicht van het bewijs volgens EBRO systematiek tot klasse 4 of hooguit klasse 3 bewijskracht.

Toxiciteit van de preparaten wordt geklassificeerd volgens systeem van FDA - tabel 1.

A	adequate en goed-gecontroleerde studies bij zwangeren tonen aan dat er geen risico is voor de foetus in eerste trimester, noch later in zwangerschap
B	dierstudies tonen aan dat er geen risico is voor de foetus, en adequate, goed-gecontroleerde humane data zijn niet voorhanden
C1	dierstudies hebben geen risico voor de foetus aangetoond maar er zijn geen adequate, goed-gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen OF
C2	dierstudies hebben nadelen/geringe risico's voor de foetus aangetoond, maar adequate, goed-gecontroleerde studies bij zwangeren hebben dit niet bevestigd.
D 1	dierstudies hebben nadelen/risico's aangetoond, echter er zijn geen goed-gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen, OF
D2	er zijn geen dierstudies verricht, en er zijn geen adequate goed-gecontroleerde studies bij zwangeren
X	dierstudie of studie bij mensen tonen foetale afwijkingen aan: risico van gebruik duidelijk groter dan eventueel voordeel

- 20 Er zijn verschillende medicamenten bij verschillende IMIDs die in het kader van veiligheid bij zwangerschapswens reeds geklassificeerd zijn. Methotrexaat en leflunomide zijn in dit kader onveilig c.q. geklassificeerd als klasse X. Sulfasalazine is veilig en beoordeeld als klasse B. Glucocorticoïden worden als veilig beschouwd gedurende de zwangerschap: ze zijn ingedeeld als FDA klasse C vanwege aangetoonde foetale veranderingen bij hoge doseringen. Infliximab staat te boek als klasse B door data bij patiënten met IBD en RA en dierexperimenteel onderzoek.
- 25 Van sommige biologicals is nog geen internationale classificatie bekend.

Samenvatting van de literatuur

TNF- α -blokkers

5 In dierstudies is geen risico voor de foetus aangetoond van TNF α -blokkers, net zo min als in series van zwangere patiënten die infliximab of adalimumab in de periode vlak voor zwangerschap, en gedeeltelijk of geheel tijdens de zwangerschap gebruikten. Het effect op de spermatogenese is onbekend maar vooralsnog zijn er geen aanwijzingen op ongunstige bijwerkingen. De TNF α -blokkers zijn derhalve geclassificeerd in groep B.

10 Een ‘task force panel’ vanuit de ACR heeft voor TNF α -blokkers geen specifieke aanbevelingen gedaan vanwege tegenstrijdige bewijsstukken in de literatuur (Saag 2008). In de Nederlandse richtlijn IBD, zowel als in internationale richtlijnen, heeft men uitgaande van de ongunstige effecten van actieve IBD op het beloop van de zwangerschap en de betrekkelijk grote kans op opvlamming van de ziekte na discontinueren van goed geïndiceerd gebruik van anti-TNF- α medicatie, een genuanceerd positieve insteek voor het gebruik van een van de TNF α -blokkers (infliximab in het bijzonder) ten tijde van de zwangerschap aangegeven (richtlijn IBD 2009).
15 Infliximab wordt door de FDA in klasse B geplaatst, hetgeen betekent dat voor de zwangerschap geen risico lijkt te bestaan. Er is beperkte informatie over het gebruik in de zwangerschap, deels afkomstig uit een register van de fabrikant (n=280, deels gepubliceerd (n=106), waarbij geen verhoogde kans op miskraam of perinatale complicaties vermeld werd (Caprilli et al., 2006; Katz et al., 2004; Mahadevan et al., 2005).
20

Fertiliteit

TNF α -blokker remt apoptose van zaadcellen, stimuleert androgeenreceptorexpressie op de cel van Sertoli, remt de steroidogenese op transcriptieniveau van de cel van Leydig. La Montagna (2005) beschrijft een studie van drie mannen met spondylitis ankylopoëtica behandeld met infliximab gedurende 8 tot 24 maanden en vindt asthenozoöpermie en teratozoöpermie, echter er zijn geen controlemonsters van voor de behandeling met infliximab. Het is dus niet duidelijk of de beschreven afwijkingen zijn veroorzaakt door blootstelling aan infliximab. Mahadevan et al. (2005) tonen door vergelijking van pre- en postinfusie metingen in semen aan dat na infliximab-infusie een groter volume ejaculaat, alsook een trend tot verminderde zaadcelmobiliteit is.
25 Paschou et al (2009) vinden in een groep van 65 mannen met spondylitis ankylopoëtica vier mannen die vier eerste (gezonde) kinderen kregen: dosering 5mg/kg infliximab, > 10 infusies; van hen hadden twee nog een tweede (gezond) kind verwekt na 14 en 23 infusies. Gezien deze resultaten concluderen de onderzoekers dat bij deze vier mannen geen sprake is van een
30 fertiliteitsprobleem tijdens behandeling met infliximab. Fertiliteit en zaadkwaliteit zijn echter niet in statistisch adequaat onderbouwde studies bestudeerd. Over de invloed van TNF α blokkade op de vrouwelijke fertiliteit zijn geen data gepubliceerd.
35

Transplacentaire passage:

40 De moleculaire structuur van adalimumab, infliximab (respectievelijk humaan en chimeer IgG1 anti-TNF α antilichaam), en etanercept (dimeer met ligand bindingsplaats op de p75 receptor) staat toe dat enige placentaire passage mogelijk is gedurende het eerste trimester, en in

toenemende mate in het tweede, en zeker in het derde trimester (Simister et al, 2003). Serumspiegels van infliximab waren bij vijf pasgeborenen niet verschillend van de spiegels bij hun moeders, en bleven aantoonbaar tot zelfs zes maanden post-partum: dit betekent wellicht een verlengde halfwaardetijd bij de neonat (Vasiliauskas et al, 2005).

5

Zwangerschap bij patiënten met reumatische aandoeningen

De eerste ervaringen bij de mens zijn geruststellend. Cush (2005) beschrijft Noord-Amerikaanse real-life data: 378 normale bevallingen bij 454 RA-patiënten die zwanger werden tijdens gebruik van biologicals (142 patiënten gedurende gehele zwangerschapsperiode incl. conceptie), van wie negen prematuur kwamen, vijf-maal werd een abortus-lege-artis verricht en er waren 25 'spontane' miskramen. Berthelot et al (2009) beschrijven de Franse register met 15-TNF α -blokkerblootstellingen: 3-maal vroegtijdig gestopt wegens elective abortus of miskraam en 12-maal gezonde babies. Het Britse "registry" (Hyrich 2006) beschrijft 35 zwangerschappen waarvan 32 met bekende afloop en 23 blootstellingen tijdens de conceptie waarbij uiteindelijk zes miskramen in het eerste trimester (3x tevens MTX-gebruik). Van de 32 patiënten verkoos 91% de zwangerschap te continueren, waarvan 24% eindigde in een miskraam gedurende het eerste trimester, en 76% in gezonde kinderen. Beoordeling wordt gecompliceerd doordat door sommigen ook MTX of leflunomide werd gebruikt. Bij alle gerapporteerde zwangerschappen onder gecontinueerde behandeling met infliximab is echter geen risicoverhoging aangetoond op een miskraam, noch op prematuriteit of vormafwijkingen bij de neonat. Deze series zijn evenwel niet groot genoeg voor eenduidige uitspraken in deze.

De *Organisation of Teratology Information Services* (OTIS) heeft gegevens over 33 zwangerschappen bij RA-patiënten met blootstelling aan TNF- α -blokker gedurende eerste trimester (Chambers 2004; 2005). De meeste ervaringen zijn met etanercept: 29-maal blootstelling alleen in het eerste trimester, met soms blootstelling aan etanercept gedurende gehele zwangerschapsperiode (n=3) (Chambers 2004/2005). Uitkomsten: eenmaal trisomie 18 met spontane abortus, drie keer spontane abortus, eenmaal therapeutische zwangerschapsbeëindiging. Twee typen van misvorming zijn bij etanercept-gebruik gemeld: trisomie-18 (n=1) bij een miskraam en bij een 28-jarige patiënte met artritis psoriatica behandeld met etanercept (50 mg 2x per week) een VATER-syndroom (vertebrale afwijkingen, anaalatresie, tracheo-oesofageale fistel, oesofagusatresie en renale alsook radiusafwijkingen) (n=1) (Carter 2006). Het kind had ook een hypospadie en open foramen ovale. Het VATER-syndroom komt echter sporadisch (1,6 per 10.000 geboorten) ook voor, zodat een causale relatie tussen etanercept en het VATER-syndroom niet als bewezen kan worden beschouwd. Recent is er echter ook bij adalimumab-blootstelling een eerste kind beschreven met het VATER-syndroom (Carter 2009).

Een recent overzicht van 41 congenitale defecten ontstaan (post aut propter) gedurende intra-uteriene blootstelling aan de TNF α -blokkers etanercept en infliximab (en recent het eerste bij adalimumab) die spontaan gemeld zijn bij de FDA toont dat 59% een of meer afwijkingen heeft uit het zogenaamde spectrum van VATER-syndroom. Deze aantallen zijn teveel cq. boventallig ($p<0,01$) in vergelijking tot historische controles (Carter 2009). Complicerende factoren bij de interpretatie zijn dat 24 van de 41 moeders (59%) weliswaar geen andere medicatie gebruikten, maar 17 van de 41 moeders wel; en dat niet duidelijk is hoe groot de groep is die in totaal blootgesteld is geweest en feitelijk dit risico liepen. De begeleidende *editorial* besluit dat

40

onbehandelde aandoeningen bij de moeder een forse risicoverhoging kunnen geven voor moeder alsook het ongeboort kind, en dat dit risico mee gewogen dient te worden in een *risk/benefit* ratio wanneer men zoekt naar het belang voor zowel moeder als kind (Koren 2009). Inmiddels zijn meer dan 200 vrouwen aan infliximab, meer dan 100 aan etanercept en ongeveer 50 aan adalimumab blootgesteld geweest tijdens de zwangerschap, meestal in het eerste trimester (Ostensen&Förger 2009). Negenentwintig van deze zwangerschappen zijn gedurende gehele zwangerschapsperiode aan TNF α -blokker blootgesteld geweest. Significante transplacentaire passage vindt pas plaats vanaf het tweede trimester.

Twee prospectieve studies door de OTIS-groep toonden vergelijkbare ratio's miskramen en malformaties in blootgestelde en niet-blootgestelde zwangerschappen (Chambers 2004; Chambers 2006) zodat staken van TNF α -blokker bij patiënten vanaf gemiste menstruatie of eventueel staken op het moment van positieve zwangerschapstest, i.c. 4 tot 8 weken na conceptie, redelijk veilig lijkt (Ostensen&Förger 2009).

15 *Zwangerschap bij IBD-patiënten*

Bij een serie met 10 vrouwen die bewust zwanger raakten en vervolgens bevielen ten tijde van infliximabgebruik werden 10 normaalgevormde kinderen geboren (Mahadevan et al, 2005).

Verder is in de literatuur een review verschenen waarin de inmiddels 141 vervolgte IFX-zwangerschappen bij IBD-patiënten worden beschreven. In de samengestelde serie werden geen 20 aanwijzingen gevonden voor een toegenomen percentage foetale afwijkingen of andere bedreigende gegevens (Gisbert et al, 2009). Vooralnog zijn van slechts 3 vrouwen die IBD hadden en die adalimumab ten tijde van de zwangerschap gebruikten case reports verschenen.

Momenteel worden data verzameld in Amerikaanse en Franse IBD-cohorten van zwangeren die immunomodulerende medicatie gebruiken.

25

Borstvoeding

Er zijn verschillende case reports over onschadelijkheid van borstvoeding gedurende anti-TNF α therapie bij de moeder, waarbij het kind normale groeicurven en een normale ontwikkeling lijkt door te maken. Dit is in overeenstemming met het gegeven dat oraal toegediende TNF α 30 blokkade niet werkzaam is.

Etanercept is in significante concentraties in de borstvoeding aantoonbaar gebleken bij een 30-jarige moeder die etanercept 25 mg 2x per week gebruikte (Ostensen&Obrist-Eigenmann, 2004). Recent is in 1 casus (40-jarige vrouw met RA) een ongecompliceerde zwangerschap beschreven gedurende bewust doorgebruiken van etanercept (25mg 2x/wk) met maternale 35 etanerceptconcentraties van > 2200 ng/ml in elk trimester. Daarnaast een etanerceptconcentratie van 80 ng/ml bij de pasgeborene die overigens elke week daalt tot 2 ng/ml in week 3 en tot een waarde onder de detectiegrens in week 12; dit ondanks gebruik van borstvoeding met een etanerceptconcentratie van 3,5 ng/ml (Murashima 2009). In deze casus is het niet mogelijk gebleken detecteerbare etanerceptspiegels bij de pasgeborene te bereiken gedurende borstvoeding 40 ondanks doorgebruiken van tweewekelijks etanercept.

Een *task force panel* vanuit de ACR heeft voor biologicals bij borstvoeding geen specifieke aanbevelingen gedaan vanwege gebrek aan bewijs in de literatuur (Saag 2008), waarbij in de IBD-

populatie ook geen eenduidig advies voor borstvoeding bestaat. Het risico voor het kind, hoe klein misschien ook, blijft vooralsnog onbekend.

Ervaringen met T-/B-celremmers

- 5 De T- en B-celremmers zijn geklassificeerd als klasse C medicamenten. Een *task force panel* vanuit de ACR heeft voor deze biologicals geen specifieke aanbevelingen gedaan vanwege gebrekkig bewijs in de literatuur (Saag 2008).

T-celremming

- 10 Abatacept kan de placentabarière passeren. Dierstudies met blootstelling tot 29 maal hogere doses dan bij de mens (zwangere rat/konijn) resulteerde niet in vormafwijkingen bij de vrucht (Golding 2007). Bij doses 11 maal hoger dan gegeven bij de mens werden wel veranderingen in immuunfuncties bij de nakomelingen gevonden, zoals toegenomen T-celafhankelijke antilichaamrespons bij vrouwelijke nakomelingen (thyroiditis) en toegenomen T-cel-afhankelijke
- 15 antilichaamrespons in puppies. De relevantie voor de langere termijn is niet bekend. In de dubbelblinde en open-label extensieperioden van 5 onderzoeken zijn 8 zwangerschappen gerapporteerd bij vrouwen met blootstelling aan abatacept. Van hen kregen er 7 eveneens MTX en 1 leflunomide als comedicaatie. Drie ondergingen een spontane abortus gedurende het eerste trimester (één had al eerder 2 spontane abortussen gehad, en 1 had een voorgeschiedenis met een
- 20 eerdere onvoldragen zwangerschap, en 1 had geen eerdere zwangerschappen gehad). Twee vrouwen beëindigden hun zwangerschap door inductie van abortus. Wat betreft de mannelijke fertiliteit: 1 echtgenote van een patiënt werd zwanger en beviel van een normale, gezonde baby. In een fase II MS studie (IM101200) werden 3 vrouwen zwanger: 2 patiënten uit de studie, en 1 partner van een patiënt uit de studie. Een vrouw beviel van een gezonde baby 10 maanden na
- 25 beëindiging van de studie; de ander had een electieve abortus na 4 weken zwangerschap en de partner had een spontane abortus (miskraam) 2 maanden na de conceptie. Abatacept dient ontraden te worden bij zwangerschap en men dient adequate anticonceptie te regelen tot 10 weken na stoppen van blootstelling aan abatacept. Tot op heden zijn geen ervaringen met borstvoeding bij de mens gepubliceerd.

30

B-celremming

- Recente dierstudies met rituximab bij makaken, in de periode van de organogenese toegediend, tonen in verschillende doseringen (20, 50 of 100 mg/kg) embryotoxische noch teratogene effecten in het nageslacht. Zowel macroscopisch als histologisch zijn geen effecten
- 35 waarneembaar. De enige opvallende bevinding is B-celdepletie bij de nakomelingen (Mc Keever 2003). Rituximab kan bij de mens de placenta passeren vanaf week 16 na de conceptie, en bereikt dan foetale spiegels vergelijkbaar met de maternale spiegels. Klink (2008) geeft een overzicht van 7 en voegt 1 eigen ervaring aan toe: 8 zwangerschappen met rituximab-blootstelling bij vrouwen met een lymfoom (n=5, 4-maal ook behandeld met CHOP) en autoimmuun-hemolytische
- 40 anemie (n=3). De behandeling met 375 mg rituximab/week (in totaal 4x) bleef beperkt tot het eerste trimester (n=2) en tweede (n=4) en derde trimester (n=4). Bij de 2 laatste kinderen werd spontaan herstel van B-celaantal gezien. Na blootstelling gedurende het eerste trimester, werd enige lymfopenie, maar geen B-celdepletie, gevonden (Ojeda-Uribe 2006). Bij alle kinderen waren

IgG spiegels normaal en allen vertoonden een normale respons op vaccinatie. In een ongepubliceerde rapportage over 10 zwangerschappen werd gemeld dat alle resulteerden in levendgeboorte zonder vormafwijkingen en zonder serieuze infecties. Wel hadden 2 kinderen een te laag aantal granulocyten postpartum en 1 had tevens een anemie en lymfopenie.

5 De excretie van rituximab in de borstvoeding en eventuele veiligheid hiervan is echter niet vastgesteld.

Samenvattend: intra-uteriene blootstelling aan rituximab lijkt niet schadelijk voor de neonat, alhoewel data beperkt zijn tot een dertigtal ervaringen. Derhalve blijft omzichtigheid geboden. Rituximab bij vrouwen die zwanger willen worden is slechts bij uitzondering te overwegen, rekening houdend met voor- en nadelen van hoge ziekteactiviteit bij moeder en effecten hiervan op moeder en kind (Klink 2008; Ostensen&Förger 2009).

Ervaringen met interleukineblokkers (IL)

15 IL-1 receptor antagonist (IL-1 RA: Anakinra) is geclassificeerd als klasse B medicament. Anti-IL-6 receptor (anti-IL-6R: Tocilizumab) is nog niet geclassificeerd door de FDA.

Anakinra en Tocilizumab zijn immuunglobulines die de placenta kunnen passeren vanaf week 6 na de conceptie. Zes maanden na stopzetten van de IL-blokkerende therapie kan de zwangerschapswens worden gerealiseerd, althans zo is door de fabrikant geadviseerd. Dierstudies hebben geen risico op misvorming aangetoond. Over schadelijkheid bij de mens is weinig bekend. Recent is 1 casus beschreven: Anakinra (bewust) gegeven aan een 33-jarige vrouw met een therapie-refractaire ziekte van Still (Berger 2009). Ondanks dat Anakinra werd doorgebruikt, werd na een normaal zwangerschapsbeloop een kind van 2700 gram geboren. Manuele placentaverwijdering was nodig maar het kind vertoonde een normale psychomotore ontwikkeling. Over zwangerschap en lactatie bij Anakinra zijn verder geen gegevens gepubliceerd.

20 Het effect van tocilizumab op de embryonale ontwikkeling is bestudeerd in een embryofoetale toxiciteitsstudie in de cynomolgus aap in doseringen tot wel 50 mg/kg/dag. Er is geen abnormaal fenotype gerapporteerd en evenmin effect op de reproductiemogelijkheden als gevolg van IL-6 depletie. Niet-klinische data suggereren dat IL-6 niet beschouwd kan worden als groeifactor van enig belang voor de ontwikkeling van het musculoskeletale systeem noch als groeifactor van belang voor de ontwikkeling van andere orgaansystemen. Er werd echter een hogere incidentie gezien van abortus of embryofoetale dood: in de 50 mg/kg/dag doseringsgroep met een systemische blootstelling >100x boven de humaan effectieve plasmaconcentratie. Ook in de 10 mg/kg/dag groep werden meer abortus gezien dan in de controlegroep. Foetale blootstelling aan tocilizumab rondom de tijd dat abortus plaatsvond wordt beschouwd als nagenoeg afwezig. Dit suggereert meer een onderliggende maternale dan een direct foetotoxisch effect. De bevindingen kunnen niet goed verklaard worden door een tocilizumab-gerelateerd werkingsmechanisme. Zowel in-vitro als in-vivo studies tonen consistent dat IL-6 geen rol speelt in de zwangerschapsfysiologie. Er is ook geen preklinisch bewijs dat IL-6 betrokken is in reproductieprocessen. Noch apen met blootstelling aan tocilizumab gedurende meer dan 6 maanden, noch IL-6 k.o. muizen tonen morfologische veranderingen in weefsels van het immuunsysteem of in enig ander orgaan.

Conclusies

Niveau 3	<p>Zoals eigenlijk bij elke vorm van medicatie is ook de ervaring met biologicals vlak vóór en gedurende de zwangerschap te gering om te kunnen claimen dat (doorgaand) gebruik veilig is.</p> <p>C <i>Carter et al, 2006; Carter et al, 2009; Klink et al 2008; Ostensen&Förger 2009, Gisbert et al, 2009/2010</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat TNFα-blokkers mogelijk geassocieerd zijn met het VATER-syndroom, met name bij hogere doseringen.</p> <p>C <i>Carter et al, 2006; Carter et al, 2009;</i></p>
Niveau 3	<p>Het is onvoldoende bekend in welke mate TNFα-blokkers uitgescheiden worden in moedermelk, of dat ze relevante spiegels kunnen opbouwen via ingestie c.q. borstvoeding. Moeders die moedermelk willen geven, moeten geïnformeerd worden dat onvoldoende kennis voorhanden is voor een positief advies en dat er een goed alternatief voor borstvoeding is.</p> <p>C <i>Peltier et al, 2001; Ostensen et al, 2004</i></p>
Niveau 3	<p>Het is niet uitgesloten dat TNFα-blokkers de spermatogenese kunnen remmen.</p> <p>C <i>La Montagna et al, 2005; Mahadevan et al, 2005; Paschou et al, 2009</i></p>

5 Overwegingen

- Aanbevolen wordt om preconceptueel met beide partners medicatieregime, erfelijkheid van de betreffende IMID en ziektespecifieke zwangerschapsproblematiek te bespreken. Bij elke IMID-patiënt is informatie over zwangerschap(svens) bij diagnosestelling derhalve aan te raden. Ook eventuele invloed van ziekte(-activiteit) of medicatie op fertiliteit en fecunditeit dienen vroegtijdig en in algemene zin besproken te worden.
- 10 Bij actieve IMID, zoals kan voorkomen bij RA en IBD, is er een verhoogd risico op gecompliceerd zwangerschapsverloop en/of vroeggeboorte. Daarom wordt in het algemeen aangeraden zwanger te worden in een rustige fase van de ziekte.
- 15 Zonder adequate controlegroep is veiligheid van biologicals lastig te bewijzen. Door spontane dataverzameling, en deze terug te calculeren naar de mogelijke populatie *at risk*, kan men toch enig inzicht in risicoverhoging verkrijgen. In de huidige *registries* zijn geen significante toename van congenitale malformaties gevonden, hetgeen geruststellend lijkt.
- 20 In de meest recente FDA-rapportage van spontane meldingen wordt wel een verhoogd risico gesuggereerd met betrekking tot het VATER-syndroom. Men dient dit licht verhoogde risico in de individuele situatie af te wegen tegen de risico's van onbehandelbare, hoge ziekteactiviteit met verhoogd achtergrondrisico.

5 Bij een actieve inflammatoire (darm)ziekte dient men zich te realiseren dat de kans op zwangerschap verminderd is. Door adequate behandeling neemt de kans op zwangerschap toe. Dan rijst op enig moment de vraag of men de behandeling met biologicals moet stoppen wanneer de vrouw zwanger is geworden en het risico van opvlammen van de inflammatoire
10 ziekte kan accepteren of niet. Immers, het is gezien bovenstaande gegevens niet uit te sluiten of behandeling met sommige biologicals niet extra risico's voor de vrucht induceren. Zo is met name nog niets bekend over lange termijneffecten van intra-uteriene blootstelling op intellectuele ontwikkeling of maligniteitsrisico's. Bij de informatie aan de vrouw en haar partner is het belangrijk de voor- en nadelen te bespreken, evenals het individuele risico op een opvlaming van de ziekte.

15 Voor- en nadelen van biologicals bij actieve inflammatoire ziekte zijn dermate complex dat volgens de werkgroep en de betreffende Wetenschappelijke Verenigingen begeleiding van een dergelijke zwangerschap vanuit de tweedelij door ervaren experts aangewezen is. Bij aanvang van behandeling met biologicals is het wenselijk dat de arts een mogelijke zwangerschapswens bespreekt als onderdeel van de voorlichting. Bij behandeling met infliximab kan men overwegen door te gaan met behandeling (uiteeraard zonder methotrexaat)

20 Het risico voor de vrucht bij bewust of onbewust doorgebruiken van biologicals is dermate laag ingeschat, dat bij accidentele zwangerschap weliswaar gynaecologische evaluatie sterk geadviseerd wordt, maar dat een eventuele abortus provocatus of zwangerschapsbeëindiging niet zonder meer geïndiceerd is.

25 Hoewel het niet is uitgesloten dat TNF α -blokkers de spermatogenese kunnen remmen, formuleert de werkgroep wegens gebrek aan bewijs geen aanbeveling omtrent het (door)gebruiken van biologicals bij de man met een kinderwens.

30 Over eventuele onveiligheid van borstvoeding van moeders die therapie met biologicals krijgen, is weinig bekend. In het algemeen is borstvoeding voor de pasgeborene gunstig voor de verdere ontwikkeling. Anderzijds is niet uitgesloten dat bij gebruik van biologicals enig effect via de borstvoeding op de pasgeborene kan plaatsvinden, bijvoorbeeld inductie van orale tolerantie. Veiligheidshalve is het te adviseren kunstvoeding te gebruiken.

Aanbevelingen

Bij iedere vrouwelijke IMID patiënt met een zwangerschapswens dient in overleg met haar en haar partner een afweging te worden gemaakt omtrent het (dis)continueren van het biological.

De volgende factoren zullen hierbij worden betrokken:

- fertiliteit respectievelijk fecunditeit;
- potentieel risico van biological voor embryo en voor foetus;
- niveau/risico van ziekteactiviteit voor de moeder;
- risico van ziekteactiviteit voor embryo en voor foetus;
- behandelingsalternatieven.

35

Preconceptuele counseling en zwangerschapsbegeleiding door een gynaecoloog is bij een vrouwelijke IMID patiënt met een zwangerschapswens wenselijk.

TNF α -blokkers kunnen bij hoge ziekteactiviteit in het individuele geval (mede afwegende de ernst van onbehandelde ziekte) overwogen worden gedurende zwangerschap, maar ze kunnen momenteel niet als (geheel) veilig worden beschouwd.

Indien binnen de totale behandelingsplanning mogelijk, dient de behandeling met TNF α -blokkers 4 maal de halfwaarde tijd voor de geplande conceptie gestopt te worden.

De werkgroep is om pragmatische redenen van mening dat de behandeling van biologicals (Rituximab/Abatacept/Anakinra/Tocilizumab) 6 maanden vóór het staken van de anticonceptie gestopt dient te zijn.

Wegens gebrek aan bewijs geeft de werkgroep geen aanbeveling omtrent het (door)gebruiken van biologicals bij de man met een kinderswens.

Het wordt aanbevolen bij de vrouw die borstvoeding geeft geen biological te geven vanwege onvoldoende bewijs voor veiligheid. Bij doorgebruiken van een biological wordt daarom geadviseerd primair kunstvoeding te overwegen.

5

Hoofdstuk IV Biologicals en (operatieve) ingrepen

Uitgangsvraag 8

- 5 Op welke wijze kan de veiligheid gewaarborgd blijven bij patiënten die behandeld worden met biologicals en operatieve ingrepen, inclusief tandheelkundige ingrepen, moeten ondergaan?

Inleiding

- 10 Immuunsuppressieve- en immuunmodulerende behandeling met biologicals beïnvloeden de activatie en/of effectiviteit van het immuunsysteem. Nadeel is dat ze de immuunrespons, onder andere bij de lokale afweer rondom een operatiegebied, kunnen verstoren zodat ze in potentie postoperatieve complicaties, met name infecties, bevorderen en/of gestoorde wondgenezing veroorzaken. Over deze materie zijn verschillende reviews, ‘inception cohort studies’ en case series verschenen. Gecontroleerde, geblindeerde en gerandomiseerde studies zijn niet voorhanden. Onze kennis hieromtrent is derhalve gebaseerd op ervaringen uit de alledaagse
15 praktijk, dat wil zeggen casuïstiek en bovengenoemde studies.

Samenvatting van de literatuur

TNF- α -blokkers

Ervaringen bij patiënten met reumatische ziekten:

- 20 Bibbo et al (2004) rapporteerden gunstige ervaringen bij electieve orthopedische enkel- en voetoperaties gedurende behandeling met TNF α -blokkers in vergelijking met patiënten die geen biologicals gebruikten. In de eerste 10 maanden na operatie werden geen lokale wondgenezingsproblemen gezien in de groep RA-patiënten die hun TNF α -blokker (etanercept n=11; infliximab n=5) continueerden, versus vijfmaal in de groep van 15 RA patiënten zonder
25 TNF α -blokkergebruik; lokale wondinfectieproblemen kwamen in beide groepen éénmaal voor. Zij concludeerden dat TNF α -blokkers doorgebruikt kunnen worden in de perioperatieve periode zonder risicoverhoging op lokale infecties of gestoorde wondgenezing.
- Neven et al (2005) berekenden in een groep van 168 RA patiënten met infliximabgebruik het risico op infecties in de twee gebruikelijke doseringen: dit was bij 3 mg infliximab/kg 0,55
30 ‘klinisch belangrijke infecties’ per jaar per patiënt en 0,60 bij een dosering van 5 mg infliximab/kg. De incidentie is hiermee verdubbeld ten opzichte van historische RA-controles die geen infliximabbehandeling kregen. Perioperatieve gegevens zijn echter niet gemeld.
- In een retrospectieve studie onder 770 patiënten die ruim 120 verschillende chirurgische procedures ondergingen, had ongeveer 20% postoperatief complicaties: niet significant
35 frequenter bij patiënten die TNF α -blokker doorgebruikten (Ruyssen-Witrand et al 2005).
- Bij een observationele studie van Wendling et al (2005) betreffende 50 chirurgische procedures in een groep van 30 RA patiënten werd geen verhoogd infectierisico bij het doorgebruiken van een TNF α -blokker vastgesteld.

Een observationele studie van Wendling et al (2005) bij 50 chirurgische procedures in een groep van 30 RA patiënten gaf geen verhoogd infectierisico bij het doorgebruiken van een TNF α -blokker.

5 Den Broeder et al (2007) hebben bij 1.219 chirurgische procedures, verricht in een groep van 768 RA patiënten van wie 200 TNF α -blokkers gebruikten, het infectierisico berekend: een onveranderd infectierisico in de totale groep tijdens gebruik van TNF α -blokker (OR 1,5; 95% CI 0,43-5,2), maar een toegenomen infectierisico bij elleboogchirurgie (OR 4,1; 95% CI 1,6-10,1), voet/enkel chirurgie (OR 3,2; 95% CI 1,6-6,5) en ooit in de voorgescheidenis infectie van huid zoals steenpuisten en erysipelas, en/of eerdere postoperatieve infectie (OR 13,8; 95% CI 5,2-36,7) met opvallend genoeg een verlaagd infectierisico bij perioperatief sulfasalazinegebruik (OR 0,21; 95% CI 0,05-0,89). De auteurs concluderen dat perioperatief doorgebruiken van TNF α -blokker geen extra risico geeft op een chirurgische infectie.

10 Recent adviseerde de ACR (Saag et al, 2008) alle biologicals, inclusief TNF α -blokkers, perioperatief niet te gebruiken, en wel vanaf minimaal 1 week voor tot 1 week na een operatie, zonder hierbij de *evidence* te leveren.

Ervaringen bij patiënten met inflammatoire darmziekten:

Operaties komen frequent voor bij IBD patiënten. Geschat wordt dat tussen de 20 en 25% van de colitis ulcerosa patiënten uiteindelijk een (procto)colectomie met of zonder intra-anaale pouchreconstructie ondergaan. Van patiënten met de ziekte van Crohn wordt uiteindelijk zo'n 70% geopereerd waarvan de helft (dus overall een derde) een tweede operatie moet ondergaan. Veelal hebben deze patiënten voor operatie medicamenteuze (immunosuppressieve) therapie. In algemene zin wordt geen immunosuppressieve therapie geadviseerd in geval van onbehandelde (microbiële) ontstekingen, waaronder abces. De laatste dienen daarom altijd eerst gedraineerd te worden, bij voorkeur percutaan.

20 In een meta-analyse van 5 studies waarin 706 patiënten werd een trend tot toename van infecties in de korte postoperatieve termijn gezien (OR 2,24; 95% CI: 0,63-7,95) (Yang et al, Aliment Pharmacol Ther 2009 E-pub). Er lijkt derhalve geen duidelijk verhoogd risico op postoperatieve complicaties te bestaan door anti-TNF gebruik, dit in tegenstelling tot het gebruik van corticosteroïden (Ferrante et al, 2009, Lichtenstein, 2004).

30 Analyse van een cohort van 270 patiënten met de ziekte van Crohn die abdominale chirurgie ondergingen, toonde sepsis bij 19% (10% wondinfectie, 2% intra-abdominale infecties en 7% extra-abdominale infecties). Deze complicaties konden niet geassocieerd worden met corticosteroïden of anti-TNF α behandeling (Colombel et al, 2004). Een andere Amerikaanse serie toonde in multivariate analyse bij 389 Crohn patiënten die een ileocolonische resectie ondergingen dat infliximabgebruik was geassocieerd met sepsis ($p = 0.027$), intra-abdominale abscessen ($p = 0.005$) en een verhoogde kans op heropname ($p = 0.045$) (Appau et al, 2008).

35 Bij perianale fistelziekte in het kader van de Ziekte van Crohn is gebruik van anti-TNF α een doorbraak in de medicamenteuze behandeling gebleken. Dit laat onverlet dat eventuele perianale abscessen en de fisteltrajecten gedraineerd moeten zijn alvorens deze klasse medicamenten ingezet kan worden.

Ervaringen met interleukineblokkers (IL)

Experimentele gegevens tonen een mogelijk gunstig effect van anakinra op *wound-breaking strength* (Maish et al 1999). Tot nog toe zijn geen ervaringen gepubliceerd met perioperatief gebruik van IL-1 receptor antagonist (IL-1 RA: Anakinra) en infectierisico.

- 5 Recent zijn enkele ervaringen met anti-IL-6 receptor (anti-IL-6R: Tocilizumab; TCZ) gepubliceerd (Hirao et al 2009). Een retrospectieve studie met 1:1 matching van een case-controlled studie met 22 TCZ-behandelde RA patiënten en 22 RA patiënten met reguliere DMARD's toonde infectierisico noch vertraagde wondgenezing in een van de behandelde groepen. Wel gaf TCZ een partiële, maar statistisch niet-significante, onderdrukking van de
- 10 stijging in lichaamstemperatuur op dag 1 en 2 in het postoperatieve beloop. TCZ gaf tevens complete onderdrukking van CRP-stijging na chirurgie terwijl alle andere DMARD-behandelde patiënten een significante CRP-stijging in het postoperatief beloop hadden. De onderzoekers concluderen dat TCZ de koortsontwikkeling en CRP-stijging postoperatief sterk remt, daarentegen heeft TCZ geen invloed op het leukocytengehalte. Hiermee dient men rekening te
- 15 houden bij klinische beoordeling in de postoperatieve fase als TCZ wordt of is doorgebruikt.

Conclusies

Niveau 3	Het is waarschijnlijk dat bij electieve operaties TNF α -blokkers veilig kunnen worden doorgebruikt C <i>Ryysen et al, 2005; Wendling et al, 2005; Den Broeder et al, 2007</i>
Niveau 4	Ervaringen met andere biologicals dan TNF α -blokkers zijn te beperkt om een gefundeerde stellingname aangaande veiligheid bij perioperatief gebruik te kunnen innemen. D <i>Mening van de werkgroep</i>
Niveau 3	Men dient bij klinische beoordeling na een spoedoperatie verricht na een tocilizumab-infuus rekening te houden met uitblijven van postoperatieve temperatuursverhoging of CRP-stijging. C <i>Hirao et al, 2009</i>

20

Overwegingen

Veelal leidt het staken van therapie met TNF α -blokkers bij RA patiënten al vlot tot exacerbatie van de ziekte. Opereren bij exacerbatie geeft een verhoogd operatierisico. Hierdoor ontstaat een

25 dilemma voor de arts, namelijk ervoor te zorgen een operatie zo min mogelijk onder te zware immuunmodulerende medicamenten te laten plaatsvinden. Bewijs voor nadelige effecten van

electieve orthopedische chirurgie onder TNF α -blokkers is niet aanwezig. Mogelijk dat opereren met een hoger achtergrondrisico qua infecties wel een risicoverhoging betekent (factor 2) wanneer deze onder TNF α -blokkade plaatsvindt. Geadviseerd wordt wel om een hoog-infectierisico operatie pas te plannen na 4x halfwaardetijd van de specifieke TNF α -blokker; vaak
5 is een dergelijk lange periode niet reëel en geeft men ook wel adequate antibiotische profylaxe om eerder te kunnen opereren. Bij laag-infectierisico wordt geadviseerd deze te plannen halverwege twee giften. Bij gecompliceerd beloop postoperatief luidt het advies de TNF α -blokker pas te hervatten als de wond gesloten is en er geen tekenen van infectie zijn.
Voor de andere biologicals zijn momenteel geen gegevens voorhanden.

10 Opereren in een gebied met psoriasis levert op zichzelf geen verhoogd infectierisico op (Saini en Shupack, 2003). In psoriasislaesies en in het serum van psoriasispatiënten komen hogere concentraties van antimicrobiële peptiden voor dan in normale gezonde huid (Hollox et al, 2008; Jansen et al, 2009). Tijdens behandeling van psoriasispatiënten met anti-TNF α 's en met
15 Ustekinumab zal theoretisch de huidafweer die van normale gezonde personen benaderen.

Niet-electieve operaties dienen soms acuut plaats te vinden onder suboptimale omstandigheden, meewegende het risico van niet opereren. Er is momenteel, behoudens een enkele casus, geen bewijs voorhanden om dan toch antibiotische profylaxe te geven. Er zijn wel bij de
20 werkgroepleden (niet-gepubliceerde) ervaringen van sepsis na onbeschermd tandextracties bekend.

Tot nog toe is geen ervaring gepubliceerd over invloed van perioperatief gebruik van abatacept en van ustekinumab op postoperatieve risico's zoals infecties of gestoorde wondgenezing.
25 Aanbevelingen hieromtrent zijn derhalve speculatief (Blonski&Lichtenstein 2007; Pieringer et al 2007). Ervaringen met betrekking tot infectierisico en perioperatief gebruik van rituximab zijn evenmin gepubliceerd. Vanwege een theoretisch risico op septische complicaties dient electieve chirurgie plaats te vinden voordat langdurige B-celdepletie wordt/is bewerkstelligd. Men kan abatacept en rituximab, rekening houdend met de farmacokinetiek, veiligheidshalve beter niet
30 preoperatief geven (Saag 2008). Om pragmatische redenen kan een periode van 2 maanden worden aangehouden.

Er is geen ervaring gepubliceerd over risico's van onbeschermd (dat wil zeggen zonder antibiotische bescherming) tandheelkundige ingrepen bij patiënten die door biologicals een
35 gestoorde immuunstatus hebben. Het is derhalve vanwege veiligheid te adviseren antibiotische profylaxe te overwegen bij planning van een niet-steriele, bloedige tandheelkundige ingreep, temeer als tekenen van infectieuze diathese aanwezig zijn of wanneer comorbiditeit bestaat zoals diabetes mellitus.

40 Patiënten vinden het belangrijk dat de voorschrijvend specialist betrokken is bij het besluitvormingsproces van een operatie. Daarbij is het essentieel dat er direct contact is tussen de betrokken specialisten. Patiënten vinden het belangrijk dat zij informatie ontvangen over de gewenste stappen die gezet moeten worden bij het staken of doorgaan van biologicals bij een

operatie. Hierdoor zijn zij in staat zelf actief mee te werken en hebben meer het gevoel controle te hebben over hun behandeling met biologicals.

5 Aanbevelingen

Men kan bij operaties TNF α -blokkers perioperatief blijven gebruiken omdat geen sprake is van een duidelijk verhoogd risico op postoperatieve wondgenezingsstoornissen of infectie. In individuele gevallen (met name bij een comorbiditeit als diabetes mellitus of bij een mogelijk besmette operatie) kan overwogen worden toch te stoppen met TNF α -blokkers en/of antibiotica toe te dienen.

Bij voorkeur worden alle andere biologicals, zoals Abatacept, Anakinra, Rituximab of Tocilizumab, niet gestart/gegeven 2 maanden voordat electieve chirurgie plaatsvindt.

Bij bloedige tandheelkundige ingrepen gedurende immuunsuppressie door biologicals kan men overwegen om antibiotische profylaxe toe te dienen.

Hoofdstuk V Follow-up van de behandeling met biologicals

Uitgangsvraag 9

5 Op welke wijze dient men bij IMID patiënten de behandeling met biologicals te monitoren en evalueren?

Inleiding

10 Bij wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van biologicals ligt de nadruk op het starten van een (voor de patiënt) nieuwe biological. In een RCT wordt onderzocht of de patiënt een vooraf bepaald doel wel of niet haalt dan wel of de patiënt de biological kan verdragen/continueren binnen de context (en tijdsduur) van de trial. Deze context verschilt fundamenteel van de dagelijkse klinische praktijk. Uitkomstmaten die gebruikt worden in RCT's zijn vaak ontwikkeld voor het vergelijken van groepen en zijn dientengevolge niet zomaar geschikt voor toepassing bij individuele patiënten in de klinische praktijk. De vraag hoe een 15 individuele patiënt dient te worden gevolgd om vast te stellen of een biological effectief is, laat zich dan ook niet beantwoorden met gebruikmaking van de RCT's die de effectiviteit van een biological bewijzen. Dit geldt ook voor de vraag welke de beste monitoringstrategie is in de klinische praktijk en de vraag wanneer zonodig een volgend biological kan worden gestart.

20 **Overwegingen**

Monitoren en evalueren van effectiviteit

Vrijwel alle literatuur over dit onderwerp heeft betrekking op TNF α -blokkerende biologicals. Van de andere klassen van biologicals zijn alleen data uit registratietrials voorhanden. Bovendien heeft de schaarse literatuur over het monitoren van effectiviteit voornamelijk betrekking op de 25 behandeling van RA en AS.

De onderliggende vraag is met welke frequentie patiënten die worden behandeld met biologicals dienen te worden gecontroleerd om vast te stellen of de biological effectief is, of deze veilig kan worden gecontinueerd en welke vorm en inhoud de controles dienen te hebben.

30 Géén van deze vragen is onderwerp van studie geweest in RCT's. Diverse richtlijncommissies hebben zich gebogen over het vraagstuk monitoring, al dan niet in de context van het gebruik van biologicals. Van belang hierbij is de vraag hoe lang moet worden behandeld voordat kan worden gesproken van non-respons. De ASAS groep heeft in haar consensus statement over het gebruik van TNF α -blokkerende middelen bij AS opgenomen dat 6 tot 12 weken moet worden behandeld voordat kan worden beoordeeld of patiënten non-responder zijn (Braun et al, 2006).

35 Zeer recentelijk is op basis van gegevens uit klinische trials besloten dat deze tijdsduur tenminste 12 weken moet zijn.

40 De Nederlandse, Britse en EULAR richtlijnen voor het gebruik van biologicals bij RA schrijven voor dat indien na drie maanden géén klinische respons is opgetreden, gemeten met de DAS28 (≥ 1.2 units daling), het gebruik van de biological dient te worden gestaakt respectievelijk te worden heroverwogen. Pocock et al hebben recentelijk gekeken naar 40 van de 189 patiënten bij wie na 3 maanden evaluatie géén DAS respons kon worden vastgesteld. Na zes maanden behandeling bleek bij 27 van de 40 patiënten alsnog een DAS-respons te kunnen worden

5 vastgesteld (Pocock et al, 2008). Resultaten van deze strekking werden ook gerapporteerd door Kievit et al, die vonden dat 37% van de non-responders op 3 maanden alsnog responder werden na 6 maanden behandeling (Kievit et al, 2009). Het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) stelt in haar richtlijn voor de behandeling van RA voor om 6 maanden te behandelen voordat wordt besloten dat een patiënt non-responder is.

10 Er is weinig onderzoek gedaan naar welke variabelen zouden moeten worden gemonitord om vast te stellen of een biological effectief is. ASAS adviseert bij patiënten met AS het gebruik van de BASDAI om vast te stellen of er een respons is op TNF-blokkerende therapie: De BASDAI dient met tenminste 50% of met 2 units (op een schaal van 10) te zijn verminderd.

NICE adviseert bij patiënten met RA zowel een laboratoriummaat (CRP) als een samengestelde maat voor ziekteactiviteit (DAS28) te gebruiken voor dit doel: voorgesteld wordt om een daling van DAS28 ≥ 1.2 units als adequate respons te hanteren.

15 Bij IBD-patiënten wordt geadviseerd de kliniek te vervolgen, eventueel aangevuld met bepaling van activiteitsparameters zoals een CRP-concentratie, een fecale calprotectine, of – nog moderner – een vaststellen van herstel van het voorheen geëlcereerde slijmvlies.

20 Een van de redenen voor verlies van effectiviteit van een TNF α -blokkerende biological is antistofvorming tegen het product; dit kan mogelijk relevant zijn bij secundaire ineffectiviteit en daarmee gevolgen hebben voor de kans dat een tweede anti-TNF α -therapie werkzaam zou kunnen zijn.

Monitoring van veiligheid

25 Een belangrijk facet van monitoring is veiligheid. Over het risico op infecties en het risico op maligniteiten tijdens behandeling met TNF α -blokkerende middelen is het meeste gerapporteerd buiten de context van (gesponsorde) klinische trials. De informatie over Rituximab, Anakinra, Abatacept en Tocilizumab is fragmentarisch en in het algemeen beperkt tot RCT's.

Ernstige infecties

30 In uitgangsvraag 3 is het risico op infecties uitgewerkt en hierin wordt geconcludeerd dat bij IMID patiënten, behandeld met TNF α -blokkers, het risico op zowel (myco)bacteriële als virale infecties (in het bijzonder herpes zoster) verhoogd is. Van de andere biologicals is dat niet duidelijk, waarbij moet worden aangetekend dat deze middelen vaak korter op de markt zijn, en dus de follow-up relatief beperkt is.

35 Voor de behandeling met biologicals dient te worden gescreend op (latente) tuberculose en, indien nodig, dient deze te worden behandeld.

Patiënten die worden behandeld met biologicals dienen zich bewust te zijn van het verhoogd risico op infecties, en bij tekenen van mogelijke infectie (zoals koorts en malaise) medisch advies in te winnen. Maar ook anderen, bijvoorbeeld huisartsen en andere specialisten die deze patiënten behandelen, dienen op de hoogte te zijn van dit verhoogde infectierisico.

40

Maligniteiten

45 In uitgangsvraag 6 is het risico op maligniteiten uitgewerkt en hierin wordt geadviseerd dat het niet geïndiceerd is om IMID patiënten, bij wie men een behandeling met biologicals wil starten, vooraf te screenen op maligniteiten. Maligniteit in de voorgeschiedenis bij IMID patiënten vormt geen absolute contra-indicatie om behandeld te worden met biologicals. Het is wenselijk om bij

IMID patiënten die bekend zijn met een maligniteit in de voorgeschiedenis alert te zijn op de ontwikkeling van tumoren. Bij IMID patiënten die behandeld worden met biologicals wordt geadviseerd de huid van armen/benen/hoofd/hals jaarlijks te inspecteren op de ontwikkeling van huidtumoren, om wanneer een plaveiselcelcarcinoom wordt vastgesteld, de behandeling met biologicals te staken.

Switching

De vraag of het zinvol is om een tweede TNF α -blokkerende biological te starten bij patiënten met RA die hebben gefaald op de eerste TNF α -blokker, is onvolledig beantwoord. RCT's zijn niet voorhanden. Er is echter wel observationeel onderzoek verricht. In het Britse BSRBR werd gevonden dat RA-patiënten die hun eerste TNF α -blokker moesten staken in verband met ineffectiviteit een 2 tot 3 keer zo grote kans hadden om ook hun tweede TNF α -blokker om die reden te staken. Hetzelfde verband bestond voor staken in verband met bijwerkingen (Hyrich et al, 2007). In het Deense DANBIO register werd gevonden dat RA-patiënten die veranderden van TNF α -blokker in verband met ineffectiviteit een betere klinische respons lieten zien op de tweede dan op de eerste TNF α -blokker. Zo constateerden Wolbink et al (2009) dat switchers naar adalimumab een betere respons hadden bij antistoffen tegen infliximab dan zonder deze antistoffen. Patiënten die hun eerste TNF α -blokker staakten in verband met bijwerkingen hadden een zelfde klinische respons op de tweede TNF α -blokker.

De vraag of switching naar een andere klasse van biologicals zinvol is, is eveneens onvolledig beantwoord. Een recente analyse van het Zwitserse biologicals register suggereert dat patiënten die faalden op een TNF α -blokker vanwege ineffectiviteit een betere klinische respons mogen verwachten op rituximab dan op een tweede TNF α -blokker. Dit voordeel bestond niet indien patiënten faalden op hun eerste TNF α -blokker vanwege bijwerkingen (Finck et al, 2009).

Switching bij AS is slechts sporadisch onderzocht. In een analyse van Coates et al hadden 14 van de 15 patiënten die faalden op hun eerste TNF α -blokker een goede klinische respons (BASDAI verbetering >50%) op hun tweede TNF α blokker (Coates et al, 2008). Deze gegevens werden deels bevestigd door Pradeep et al (2008) die vonden dat vier van de vijf patiënten die veranderden van TNF α -blokker vanwege bijwerkingen, maar slechts 5 van de 12 patiënten die dit deden vanwege ineffectiviteit een significante klinische respons hadden.

Switching bij andere indicaties is niet of nauwelijks onderzocht.

Washout

In een recente RCT bij patiënten met RA werd aangetoond dat het geen verschil maakt met betrekking tot effectiviteit (kans op klinische respons) en veiligheid (bijwerkingen) of abatacept direct na het staken van de TNF α -blokker dan wel na een wash-out periode van tenminste 2 maanden wordt gestart (Schiff et al ARD 2008). In een aantal RCT's naar de werkzaamheid en veiligheid van biologicals (TNF α -blokkers en andere klassen) zijn patiënten ingesloten die voorheen behandeld waren met een TNF α -blokker. In deze onderzoeken werd in het algemeen een verplichte wash-out periode voor TNF α -blokkers gehanteerd, zodat het niet duidelijk is of direct kan worden overgeschakeld van de eerste TNF α -blokker naar tweede TNF α -blokker of biological van een andere klasse.

De vraag of direct na het staken van een biological kan worden gestart met een andere biological (zelfde of andere klasse) is slechts summier onderzocht. Bij gebrek aan betrouwbare data wordt bij het bepalen van een veilige washout periode momenteel vaak een marge van 5 keer de

5 halfwaardetijd van het product aangehouden. Een dergelijke marge wordt in de klinische praktijk echter als uitermate onpraktisch ervaren. Min of meer gangbaar (maar niet geschraagd door enig wetenschappelijk bewijs) is dat infliximab 6 tot 8 weken moet worden gestaakt voordat een andere biological kan worden. Voor etanercept is dit 1 week, voor adalimumab 2 weken, voor abatacept 3 maanden en voor rituximab 6 maanden.

Aanbevelingen

Bij IMID patiënten behandeld met biologicals dient men de behandeling te monitoren door na 12 en 24 weken de repons vast te stellen aan de hand van de ziekteactiviteit. Specifiek bij IBD wordt de effectiviteit van infliximab direct na de inductietherapie (3 infusen) geëvalueerd.

Er dient tijdens de behandeling met biologicals rekening gehouden te worden met een verhoogde kans op opportunistische infecties, met een ernstiger beloop van banale infecties en met het opflakkeren van latente tuberculose.

10

Bij intercurrente ernstige infecties dient het gebruik van biologicals tijdelijk te worden onderbroken. De behandeling van deze infecties is niet anders dan gebruikelijk.

IMID patiënten dienen adequaat te worden geïnstrueerd hoe zij het risico op infecties kunnen verkleinen en hoe zij dienen te handelen bij tekenen van een mogelijke infectie (zoals koorts en malaise).

Het is gewenst om bij IMID patiënten die bekend zijn met een maligniteit in de voorgeschiedenis alert te zijn op de ontwikkeling van tumoren.

Er wordt geadviseerd om IMID patiënten die behandeld worden met biologicals te informeren over het mogelijk risico op de ontwikkeling van huidtumoren en het belang van zelfinspectie van de huid van armen/benen/hoofd/hals te benadrukken.

Wanneer bij een IMID patiënt een plaveiselcelcarcinoom van de huid wordt vastgesteld dient in overleg met de dermatoloog risico analyse plaats te vinden naar de kans op nieuwe tumoren. Indien verhoogd, dan dient overwogen te worden de behandeling met biologicals te staken.

Bij onvoldoende klinische respons kan overwogen worden te 'switchen' van een eerste TNF α -blokker naar een tweede TNF α -blokker, dan wel naar een ander klasse van biologicals.

Het is raadzaam om een wash-out periode te hanteren alvorens te starten met een andere biological. De volgende wash-out periode wordt geadviseerd, voor:

- etanercept 1 week;
- adalimumab 2 weken;
- infliximab 6 tot 8 weken;
- abatacept 3 maanden;

- rituximab 6 maanden.

Hoofdstuk VI Biologicals en vaccinatie

Uitgangsvraag 10

- 5 Wanneer kan een IMID patiënt met gebruik van of indicatie voor biologicals welke vaccinaties toegediend krijgen en welke informatie zal hierbij aan de patiënt verstrekt moeten worden?

Inleiding

- 10 IMID patiënten hebben een verhoogd risico op het optreden van infecties. Enerzijds is dit het gevolg van de onderliggende aandoening zelf, anderzijds wordt dit risico veroorzaakt door het gebruik van immuunsuppressieve medicijnen die nodig zijn voor de behandeling. Door patiënten te vaccineren, kan het beloop van infecties milder zijn of kunnen deze infecties worden voorkomen. Daarnaast neemt het reizen naar (sub)tropische landen toe waar patiënten worden geëxposeerd aan infecties die met vaccinaties kunnen worden voorkomen.
- 15 Kernvraag bij IMID patiënten die behandeld worden met biologicals is of vaccinaties veilig kunnen worden toegediend en of vaccintoediening leidt tot de beoogde bescherming.

Samenvatting van de literatuur

TNF α -blokkers

- 20 In diverse studies is het effect van TNF α -blokkers op de effectiviteit van vaccinaties bij IMID patiënten onderzocht. Elkayam et al (2004) vaccineerden 16 patiënten (11 met RA en 5 met SpA) die behandeld werden met een TNF α -blokker (infiximab of etanercept) met het 23-valente pneumococcenvaccin. Zij vergeleken de antistofrespons met die van 17 leeftijdsgematchde RA patiënten voor 7 serotypen. Alhoewel er een significante stijging van het antistofniveau tegen
- 25 pneumococci in beide groepen plaatsvond, waren er in de met anti-TNF α behandelde groep meer patiënten die onvoldoende op de vaccinatie reageerden. Kaine et al.(2007) vaccineerden RA patiënten behandeld met adalimumab (n=99) en RA patiënten zonder adalimumab (in beide groepen gebruikte ongeveer de helft van de patiënten ook MTX) en vonden geen verschil in vorming van pneumococci antistoffen. In beide groepen had de overgrote meerderheid 4
- 30 weken na vaccinatie een beschermende titer (respectievelijk 85.9% en 81.7 %). Ook bij patiënten met arthritis psoriatica lijkt het gebruik van TNF α -blokkers geen (negatief) effect te hebben op de respons op pneumococcenvaccinatie (Mease et al, 2004).
- 35 Fomin et al (2006) vaccineerden 82 RA patiënten en 30 gezonde controlepersonen en beoordeelden de respons op influenzavaccinatie 6 weken na vaccinatie. Daarbij bleken de RA patiënten een lagere respons te vertonen ten opzichte van de gezonde controles, hetgeen echter niet was geassocieerd met gebruik van anti-TNF α (infiximab of etanercept). In een studie met soortgelijke opzet werd het effect van influenzavaccinatie onderzocht in 64 RA patiënten behandeld met anti-TNF, vergeleken met 48 RA patiënten zonder anti-TNF α en 18 gezonde
- 40 controles. Hoewel de gemiddelde anti-influenzatiters lager waren in de met anti-TNF α behandelde patiënten, werd geen verschil gevonden in het percentage patiënten dat een beschermende anti-influenza titer bereikte (Gelinck et al, 2008).

Kapetanovic et al (2007) vond eerdere resultaten in een studie waarin 149 RA patiënten en 18 gezonde controles werden geïncludeerd. Van de RA patiënten werden 50 behandeld met anti-TNF α en MTX, 62 met anti-TNF α alleen of in combinatie met een ander DMARD, en 37 met alleen MTX. In deze studie bleek de respons op vaccinatie in alle groepen voldoende effectief te zijn, maar deze was lager in de groepen patiënten behandeld met anti-TNF α in monotherapie of gecombineerd met DMARDs. In bovenbeschreven studie van Kaine et al werden alle patiënten tegelijkertijd ook gevaccineerd voor influenza en werden in beide groepen bij bijna alle patiënten protectieve titers antistoffen tegen influenza bereikt (respectievelijk 98% en 94,5 %).
Reactivatie van een Hepatitis B (HBV) infectie is een bekende complicatie bij het gebruik van immunosuppressieve middelen. Dit risico zou, op theoretische gronden, verder toenemen tijdens het gebruik van TNF α -blokkers. Bij patiënten met IBD zijn tot op heden in de literatuur 28 casussen met een HBV reactivatie beschreven (Shale, 2009). In hoeverre dit een daadwerkelijke toename van het aantal HBV reactivaties door gebruik van TNF α -blokkers betekent, is niet duidelijk. Preventieve HBV vaccinatie wordt dan ook vooralsnog niet aanbevolen.

Rituximab

In een studie met 4 RA patiënten, behandeld met rituximab, werd nagenoeg geen respons op influenzavaccinatie gevonden, terwijl de RA patiënten behandeld met infliximab (n=19) en de gezonde controles (n=20) een adequate respons lieten zien (Gelinck, 2007). Oren et al.(2008) onderzochten het effect van rituximab op de antistofrespons 4 weken na influenzavaccinatie: bij RA patiënten die rituximab gebruikten (n=14), RA patiënten zonder rituximab (n=29) en gezonde controles (n=21). Alhoewel alle patiënten een respons vertoonden, was deze significant lager in de rituximab groep, waarbij moet worden aangetekend dat de tijd tussen behandeling met rituximab en vaccinatie sterk varieerde. Recentelijk werd aangetoond dat in de eerste 2 maanden na behandeling geen respons optreedt en dat de respons op vaccinatie 6-10 maanden na rituximab gedeeltelijk herstelt (van Assen, et al, 2009).

Tocilizumab

In een studie (tot op heden uitsluitend gepubliceerd als abstract) werden 38 patiënten (28 met RA en 10 met de ziekte van Castleman) die behandeld werden met tocilizumab gevaccineerd met influenzavaccin. De respons op vaccinatie werd vergeleken met de respons verkregen in 15 RA patiënten behandeld met TNF α -blokkers en 24 RA patiënten behandeld met conventionele DMARDs. In deze studie bleek de respons op vaccinatie adequaat, en vergelijkbaar met die in de patiënten behandeld met TNF α -blokkers of DMARDs (Tsuru et al, 2008).

Overige biologicals

Over vaccinaties bij gebruik van andere biologicals als anakinra, abatacept en ustekinumab is geen informatie beschikbaar. Ook is geen informatie beschikbaar over vaccins anders dan DTP bij het gebruik van TNF α -blokkers en rituximab, zodat evidence voor het opstellen van richtlijnen voor tropenbezoek ontbreekt. Gebruik van levend vaccin wordt ontraden, overigens zonder wetenschappelijke onderbouwing of melding van ongunstig beloop of vaccinia (Saag et al, 2008).

Conclusies

Niveau 2	<p>Van TNFα-blokkers is aangetoond dat het gebruik van deze middelen de effectiviteit van influenza- en pneumococcenvaccinatie niet of slechts gering beïnvloedt. De meeste patiënten die anti-TNFα gebruiken zullen derhalve na deze vaccinaties beschermd zijn.</p> <p>B <i>Elkayam et al, 2004; Mease et al, 2004; Fomin et al, 2006; Kapetanovic et al, 2006; Kapetanovic et al, 2007; Kaine et al, 2007; Visvanathan et al, 2007; Gelinck et al, 2008</i></p>
Niveau 3	<p>Ervaringen met rituximab zijn beperkt maar wijzen er op dat de respons op vaccinatie, zeker in de eerste maanden na rituximabgebruik, sterk is afgenomen.</p> <p>C <i>Gelinck et al, 2007; Oren et al, 2008; van Assen et al, 2009</i></p>
Niveau 4	<p>Er zijn onvoldoende studies naar het effect van tocilizumab, abatacept, ustekinumab of IL-1RA op de vaccinatierespons; er kan derhalve geen gefundeerde stellingname over effectiviteit en veiligheid van vaccinaties bij gebruik van deze middelen worden geformuleerd.</p> <p>D <i>Mening van de werkgroep</i></p>
Niveau 4	<p>Er zijn onvoldoende gegevens over vaccinaties met andere, inclusief levend verzwakte, vaccins.</p> <p>D <i>Mening van de werkgroep</i></p>

5

Overwegingen

Bij patiënten met IMID is er een verhoogd risico op voornamelijk bovenste luchtweginfecties (zie uitgangsvraag 3). Alhoewel data van exacte microbiële verwekkers ontbreken, mag er, als de data van grote epidemiologische studies worden geëxtrapoleerd, van uit worden gegaan dat influenza en, in mindere mate, pneumococci een belangrijke rol in de etiologie spelen. Dit speelt des te meer voor IMID patiënten tijdens het gebruik van biologicals, aangezien deze patiënten extra zijn immuungecompromiteerd. IMID patiënten, behandeld met biologicals, komen derhalve voor jaarlijkse influenzavaccinatie in aanmerking. Hoewel de incidentie van pneumococceninfectie laag is, zou ook pneumococcenvaccinatie eens in de 5 jaar kunnen worden aangeboden. De werkgroep is zich bewust dat de pneumococcenvaccinatie niet voor vergoeding in aanmerking komt. De keuze een patiënt al dan niet te beschermen middels deze vaccinatie zal dan ook op een individuele basis dienen te geschieden. Aangezien het gebruik van biologicals de effectiviteit van vaccinatie mogelijk iets vermindert, wordt door de werkgroep geadviseerd de vaccinaties, indien dat therapeutisch en logistiek mogelijk is (het influenzavaccin is immers seizoensgebonden), 4 weken voor de start van de biological te geven. Deze termijn is gekozen aangezien de effectiviteit van vaccinatie in verreweg de meeste studies op deze termijn is gebaseerd. Na een dergelijke

20

periode zal de antistofrespons optimaal zijn. Indien voorafgaande vaccinatie niet mogelijk is, kan de vaccinatie tijdens biological-therapie worden gegeven. Hierop vormt het gebruik van rituximab een uitzondering: in de eerste 2 maanden na rituximab behandeling wordt geen antistofrespons op vaccinatie gevonden. Het lijkt daarom raadzaam om bij gebruik van dit middel ten minste 2 maanden met vaccinatie te wachten.

5

In de 1B teksten van alle biologicals wordt vermeld dat gebruik van levend verzwakt vaccin is gecontra-indiceerd. Bij ontbreken van studies op dit terrein wordt door de werkgroep deze aanbeveling overgenomen.

10 Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling om alle IMID patiënten met biologicals vaccinaties tegen influenza vòòr de start toe te dienen. Indien dit niet mogelijk is, kunnen deze vaccinaties ook tijdens het gebruik van biologicals worden toegediend, waarbij effectiviteit mogelijk iets is afgenomen.

Bij behandeling met biologicals valt pneumococcenvaccinatie te overwegen.

Het verdient aanbeveling om vaccinaties tegen influenza en pneumococci bij voorkeur 4 weken vòòr de start van Rituximab toe te dienen. Indien dit niet mogelijk is, kunnen deze vaccinaties ook tijdens het gebruik van Rituximab worden toegediend. Aanbevolen wordt dan te wachten tot tenminste 2 maanden na de laatste Rituximab gift, waarbij rekening moet worden gehouden met een verminderde effectiviteit van de vaccinatie.

Bij IMID patiënten die worden behandeld met biologicals wordt het gebruik van levend verzwakte vaccins ontraden.

15

Hoofdstuk VII De behandeling met biologicals

Uitgangsvraag 11

5 Over welke competenties dient iemand te beschikken om biologicals voor te schrijven of toe te dienen?

Inleiding

10 Uitgangspunt bij deze vraag is dat het voorschrijven en toedienen van biologicals op dit moment is voorbehouden aan beroepsbeoefenaren van ziektespecifieke medische disciplines, zoals reumatologen, maag-, darm- en leverartsen, internisten, oogartsen en dermatologen. Biologicals worden onderzocht bij – en geregistreerd en vergoed voor – ziektespecifieke indicaties. Het specialisme dat de betreffende aandoening tot haar domein rekent, stelt aanbevelingen op voor veilig en doelmatig gebruik en beperkt het mandaat. Dergelijke aanbevelingen worden vaak overgenomen door de vergoedingsautoriteiten. Zo'n afbakening zegt in beginsel niets over de
15 gewenste competenties van voorschrijvers en toedieners. Deze uitgangsvraag beoogt licht te werpen op die factoren die wenselijk zijn voor oordeelkundig en veilig gebruik van biologicals, met als uitgangspunt competentie-gericht veeleer dan discipline-gericht handelen.

Samenvatting van de literatuur

20 Er werd géén literatuur gevonden waarin specifieke competenties met betrekking tot voorschrijven en/of toedienen van biologicals werd onderzocht of getoetst. Beroepsverenigingen van medische disciplines in de meeste West-Europese landen hebben aanbevelingen, richtlijnen en/of protocollen vastgesteld voor behandeling van diverse ziekten met diverse biologicals. In het algemeen wordt in deze documenten aangegeven dat het
25 voorschrijven en toedienen van biologicals is voorbehouden aan die professionals die zich beroepshalve bezighouden met de diagnostiek en behandeling van die ziekte waarvoor de biological wordt geïndiceerd. Dit impliceert bijvoorbeeld dat reumatologen biologicals voorschrijven aan patiënten met RA, AS, PsA en andere reumatische aandoeningen. Geen van de geraadpleegde documenten stelde specifieke competentie-eisen aan deze beroepsbeoefenaren.

30

Conclusie

Niveau 4	Het voorschrijven van biologicals voor erkende indicaties en het begeleiden van IMID patiënten die voor deze indicaties behandeld worden met biologicals is voorbehouden aan medisch specialisten met specifieke kennis van en ervaring in de zorg voor IMID patiënten en biologicals. <i>D Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

Overwegingen

De behandeling met biologicals heeft een aantal specifieke eigenschappen waarmee zij zich onderscheidt van behandeling met conventionele geneesmiddelen. Biologicals zijn humane, gehumaniseerde of chimere producten met een eiwitstructuur hetgeen implicaties heeft ten aanzien van het optreden van directe en uitgestelde immunologische reacties, en de facto het herkennen hiervan. Biologicals worden parenteraal (intraveneus of subcutaan) toegediend hetgeen specifieke vaardigheden veronderstelt ten aanzien van toediening en patiëntinstructie. Biologicals geven een verhoogde kans op infecties, zowel banale infecties als opportunistische infecties, hetgeen betekent dat medisch verantwoordelijken en paramedici bekend dienen te zijn met de specifieke kenmerken van deze infecties en de behandeling ervan. Biologicals geven een verhoogde kans op een ernstig, soms levensbedreigend beloop van op zichzelf onschuldige infecties, hetgeen betekent dat medisch verantwoordelijken kennis moeten hebben van ernstige infectieuze complicaties zoals sepsis en septische shock, en de behandeling daarvan, en dat er 'korte lijnen' moeten zijn naar infectiedeskundigen en intensive care geneeskundigen.

De continuïteit van zorg, zowel van voorschrijvend specialist als van infectiologisch consulent, dient aantoonbaar te zijn gewaarborgd middels 24-uurs bereikbaarheidsdiensten.

Behandeling met biologicals is kostbaar, en derhalve voorbehouden aan patiënten voor wie goedkopere conventionele geneesmiddelen niet voorhanden zijn of bij wie deze middelen onvoldoende werkzaam zijn. Dit impliceert dat voorschrijvers en behandelaars zich dienen te committeren aan door de beroepsgroep opgestelde richtlijnen inzake het vaststellen en monitoren van ziektebeloop, ziekteactiviteit en/of ziekte-ernst.

Omdat domeinspecificiteit geen garantie is voor kwaliteit van zorg (veiligheid, doelmatigheid) lijkt het aangewezen een set van competenties te definiëren waarover voorschrijver, behandelaar en/of toediener dienen te beschikken alvorens optimaal verantwoord biologicals kunnen worden voorgeschreven en/of toegediend. Bij voorkeur zijn dergelijke competenties herleidbaar en toetsbaar, en worden ze ook daadwerkelijk getoetst (bijvoorbeeld tijdens een kwaliteitsvisite).

Deze competenties vallen uiteen in medisch inhoudelijke, logistieke en verpleegkundige competenties. Een belangrijk uitgangspunt bij het formuleren van deze competenties is dat voldoende ervaring moet (kunnen) worden opgedaan met biologicals.

Als de patiënt zijn eigen toediener is, dient te worden gewaarborgd dat de patiënt voldoende geschoold wordt met betrekking tot toedienen, bewaken en evalueren van ziektebeloop bij betreffende medicatie en dat de competentie van de patiënt op gezette tijden wordt geëvalueerd.

Een medisch specialist die behandelingen met biologicals wil indiceren en IMID patiënten met biologicals wil volgen, dient van alle patiënten bij wie een behandelingsindicatie wordt gesteld het volgende te documenteren:

- de ziekteactiviteit en het ziektebeloop ten tijde van de behandeling;
- de reden tot staken van biologicals;
- het optreden van ernstige infecties en maligniteiten tijdens de behandeling en de uitkomst van deze complicaties;
- het optreden van zwangerschappen tijdens de behandeling en het verloop hiervan.

Uitgangspunt bij het formuleren van verpleegkundige competenties zou eveneens moeten zijn dat de vaardigheden met voldoende regelmaat kunnen worden uitgeoefend. Ten aanzien van de inhoud van de vaardigheden is een specifieke scholing vereist en zal moeten worden toegezien op een adequate bij- en nascholing.

Patiënten vinden het belangrijk regelmatig contact te hebben met de (specialistisch) verpleegkundige zodat zij eventuele vragen kan beantwoorden.

5 Aanbevelingen

Het voorschrijven van biologicals en het monitoren van de behandeling bij IMID patiënten is voorbehouden aan medisch specialisten met specifieke kennis van en ervaring in de zorg voor IMID patiënten en biologicals.

Het toedienen van biologicals voor intraveneuze toepassing aan IMID patiënten en het instrueren van IMID patiënten inzake subcutane toediening van biologicals is voorbehouden aan kundige verpleegkundigen onder supervisie van de medisch specialist.

Een medisch specialist die behandelingen met biologicals wil indiceren en IMID patiënten met biologicals wil behandelen, dient werkzaam te zijn in een instelling waarbij men toegang heeft tot specialisten met kennis en ervaring op het gebied van de diagnostiek en behandeling van opportunistische infecties en waar de medisch specialist kan beschikken over een door een intensivist gesuperviseerde intensive care unit.

De continuïteit van zorg, zowel van voorschrijvend specialist als van infectiologisch consulent, dient aantoonbaar te zijn gewaarborgd middels 24-uurs bereikbaarheidsdiensten.

Een medisch specialist die behandelingen met biologicals wil indiceren en IMID patiënten met biologicals wil volgen, dient van alle patiënten bij wie een behandeling wordt gegeven het volgende te documenteren:

- de ziekteactiviteit en het ziektebeloop ten tijde van de behandeling;
- het optreden van bijwerkingen en van ernstige en ongebruikelijke infecties en maligniteiten tijdens de behandeling en de uitkomst van deze complicaties;
- het optreden van zwangerschappen tijdens de behandeling en het verloop hiervan;
- de reden tot staken van biologicals.

Het is wenselijk dat verpleegkundigen die zorg verlenen aan IMID patiënten die behandeld worden met biologicals een specifieke scholing volgen.

10

Tijdens de kwaliteitsvisitatie dient navraag te worden gedaan naar de behandeldocumentatie en de specifieke scholing van de verpleegkundigen die werken met biologicals.

15

Hoofdstuk VIII Langdurig verblijf elders

Uitgangsvraag 12

- 5 Hoe te handelen wanneer een patiënt die biologicals gebruikt langdurig elders/in het buitenland verblijft in verband met werk/vakantie?

Inleiding

- 10 De mobiliteit van veel IMID patiënten is door behandeling met biologicals toegenomen en is soms geheel genormaliseerd, evenals het daarbij gebruikelijke reisgedrag (naar exotische locaties). Dit heeft consequenties voor het praktisch gebruik van biologicals en de te nemen voorzorgsmaatregelen.

Samenvatting van de literatuur

- 15 De verrichte search leverde slechts een klein aantal artikelen op, allemaal gebaseerd op expert opinion. In een eerste publicatie over dit onderwerp wordt vermeld dat reizigers die deze middelen gebruiken een verhoogde kans op tuberculose en andere opportunistische infecties hebben (McCharty et al, 2006). Gegevens over de risico's van verzwakt levende vaccins zijn niet beschikbaar en dit soort vaccinaties moet derhalve vermeden worden
- 20 Uit een interview met 9 AS patiënten die biologicals gebruikten, blijkt dat het koel moeten houden van de medicatie lastig is. Daardoor wordt soms besloten om de medicatie, voor de duur van de reis, over te slaan (Stockdale et al, 2009).

- 25 De Franse reumatologen vereniging heeft in 2005, 2008 en 2009, expert opinion-based, aanbevelingen gedaan in het geval van reizen voor respectievelijk TNF α -blokkers, rituximab en abatacept (Pham et al 2005, 2008, 2009):

TNF α -blokkers

- Gele koorts (levend vaccin) vaccins zijn gecontraïndiceerd bij het gebruik van deze middelen.
- 30 - Het transport van TNF α -blokkers moet gekoeld geschieden (koelbox, packs etc).
- Indien geen goede koelmogelijkheid (koelkast) op de plaats van bestemming aanwezig is, kan overwogen worden om bij een verblijf van korter dan 2 weken de medicatie over te slaan.

Rituximab

- 35 - Als gele koorts vaccin verplicht is, dan moet het vaccin (dat 10 jaar werkzaam is) tenminste 4 weken voor start van de rituximabtherapie geven worden.
- Idealiter moeten alle vaccinaties tenminste 4 weken voor de 1e rituximabtoediening voltooid zijn.
- 40 - Bij reizen naar gebieden zonder medische voorzieningen wordt geadviseerd antibiotica mee te nemen (bijvoorbeeld amoxicilline/clavulaanzuur en een quinolone, voor lucht- en urineweginfecties).

Abatacept

- Levende vaccins mogen tijdens de therapie niet gegeven worden.
 - Bij reizen wordt geadviseerd de vaccinaties tenminste 2 (en liefst 4) weken voor het eerste infuus te geven.
- 5
- Bij reizen naar gebieden zonder medische voorzieningen wordt geadviseerd antibiotica mee te nemen (bijvoorbeeld amoxicilline/clavulaanzuur en een quinolone, voor lucht- en urineweginfecties).

Conclusies

Niveau 4	Biologicals, die thuis in de koelkast bewaard worden, moeten gekoeld vervoerd en opgeslagen worden om de injecties gedurende de periode van de reis naar en verblijf elders toe te kunnen dienen. <i>D Pham 2005</i>
Niveau 4	Levende vaccins zijn gecontraïndiceerd bij het gebruik van biologicals. <i>D Pham, 2005; 2008; 2009</i>

10

Overwegingen

15 Inzake anakinra, tocilizumab en andere biologicals zijn geen literatuurgegevens beschikbaar. Er zijn echter geen redenen om bovengenoemde aanbevelingen inzake vaccinaties en transport op reis niet ook voor deze middelen te laten gelden.

Ervaringen met rituximab zijn beperkt maar wijzen er op dat de respons op vaccinatie, zeker in de eerste maanden na rituximab gebruik, sterk is afgenomen (zie tevens uitgangsvraag 10).

20 Hoewel uit de praktijk blijkt dat vele anti-TNF α -gebruikers aangeven antibiotica mee te nemen op reis en dit ook geadviseerd wordt door Pham et al (2005, 2008, 2009), is de werkgroep van mening dat bewijsvoering hiervoor ontbreekt. Gezien de specifieke antibiotische regimes per indicatie en per regio lijkt een algemeen antibioticum ook niet aan te bevelen.

25 Het is aan te raden een document mee op reis te nemen, getekend door de medisch specialist met vermelding van (de adres/contactgegevens van) het ziekenhuis, waarin staat welke medicamenten voor welke persoon meegenomen worden. Het document kan overhandigd worden bij vragen van bijvoorbeeld de douane of in het ziekenhuis wanneer de patiënt zich daar meldt bij eventuele ziekteverschijnselen.

30 Als een IMID patiënt wil reizen naar het buitenland is het belangrijk dit voornemen met de behandelende arts te bespreken. Experts zijn namelijk van mening dat het niet verstandig is om bij het gebruik van biologicals naar landen te reizen zonder goede medische en hygiënische voorzieningen. Eveneens is het niet gewenst om naar gebieden te reizen waarvoor de toediening van een levend vaccin vereist is. Is men om arbeidsgelateerde argumenten toch genoodzaakt om te gaan dan kan overwogen worden om lokaal extra controles uit te laten voeren. Natuurlijk is dit afhankelijk van het land waar men verblijft. Na terugkomst uit het buitenland kan de patiënt zich melden bij zijn medisch specialist om eventuele infecties vast te stellen. Doen zich toch

35

ziekteverschijnselen voor gedurende het verblijf, dan zal de patiënt zich moeten melden bij het lokale ziekenhuis.

5 Aanbevelingen

Het is aan te bevelen om biologicals steeds gekoeld te houden.

Het wordt niet geadviseerd om antibiotica mee te nemen bij langdurig verblijf elders/in het buitenland.

Het is aan te raden een document of verklaring mee op reis te nemen, getekend door de medisch specialist met vermelding van adres/contactgegevens van het ziekenhuis, waarin staat welke medicamenten voor welke persoon meegenomen worden.

Het wordt afgeraden om bij het gebruik van biologicals naar landen te reizen zonder goede medische en hygiënische voorzieningen. Geadviseerd wordt om in een voorkomende situatie dit voornemen met de behandelend arts te bespreken.

Reizen naar gebieden waarvoor toediening van een levend vaccin vereist is, wordt afgeraden. Nadere informatie over de vereiste vaccinaties is te vinden op de website van het RIVM (www.rivm.nl) of het landelijk coördinatiecentrum reizigersadvies (www.lcr.nl).

10

Als men voor het werk naar het buitenland moet, is het advies om de risico's te schetsen met het inachtnemen van de epidemiologische cijfers van de GGD/RIVM.
Overwogen kan worden om lokaal extra controles uit te laten voeren, afhankelijk van het land waar men verblijft.
Na terugkomst is het advies dat de patiënt zich meldt om eventuele infecties vast te stellen.

Bij ziekteverschijnselen in het buitenland wordt een lokaal ziekenhuis voor verdere diagnostiek en therapie geadviseerd.

Indicatoren

Factsheet 1: Volgsysteem voor de behandeling met biologicals	
Relatie tot kwaliteit	<p>Een medisch specialist die behandelingen met biologicals wil indiceren en IMID patiënten met biologicals wil volgen, dient van alle patiënten bij wie een behandelingsindicatie wordt gesteld het volgende te documenteren:</p> <ul style="list-style-type: none">- de ziekteactiviteit en het ziektebeloop ten tijde van de behandeling;- het optreden van bijwerkingen en van ernstige en ongebruikelijke infecties en maligniteiten tijdens de behandeling en de uitkomst van deze complicaties;- het optreden van zwangerschappen tijdens de behandeling en het verloop hiervan;- de reden tot staken van biologicals.
Operationalisatie	Is er een volgsysteem voor de behandeling van biologicals aanwezig? Ja/nee
Definities	<p>Onder biologicals wordt verstaan monoklonale antilichamen opgewekt tegen immuunmediatoren, -receptoren of -cellen en/of oplosbare immuunreceptoreiwitten, die door middel van biotechnologische technieken worden geproduceerd. Ze kunnen de werking van lichaamseigen stoffen nabootsen of beïnvloeden.</p> <p>Onder IMID patiënten wordt verstaan Immune Mediated Inflammatory Disorders. Zoals Reumatoïde Artritis (RA), spondylitis ankylopoietica (SA), psoriasis vulgaris, artritis psoriatica, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, juveniele idiopathische artritis, uveïtis en sarcoidose.</p>
In/ exclusiecriteria	Voor deze indicator zijn geen in-/exclusiecriteria te benoemen.
Type indicator	Structuur
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, veiligheid

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

De behandeling met biologicals heeft een aantal specifieke eigenschappen waarmee zij zich onderscheidt van behandeling met conventionele geneesmiddelen. Biologicals zijn humane, gehumaniseerde of chimere producten met een eiwitstructuur hetgeen implicaties heeft ten aanzien van het optreden van directe en uitgestelde immunologische reacties, en de facto het herkennen hiervan. Biologicals worden parenteraal (intraveneus of subcutaan) toegediend hetgeen specifieke vaardigheden veronderstelt ten aanzien van toediening en patiëntinstructie. Biologicals geven een verhoogde kans op infecties, zowel banale infecties als opportunistische infecties, hetgeen betekent dat medisch verantwoordelijken en paramedici bekend dienen te zijn met de specifieke kenmerken van deze infecties en de behandeling ervan. Biologicals geven een verhoogde kans op een ernstig, soms levensbedreigend beloop van op zichzelf onschuldige infecties, hetgeen betekent dat medisch verantwoordelijken kennis moeten hebben van ernstige infectieuze complicaties zoals sepsis en septische shock, en de behandeling daarvan, en dat er “korte lijnen” moeten zijn naar infectiedeskundigen en intensive care geneeskundigen.

De continuïteit van zorg, zowel van voorschrijvend specialist als van infectiologisch consulent, dient aantoonbaar te zijn gewaarborgd middels 24-uurs bereikbaarheidsdiensten.

Behandeling met biologicals is kostbaar, en derhalve voorbehouden aan patiënten waarvoor goedkopere conventionele geneesmiddelen niet voorhanden zijn of waarbij deze middelen onvoldoende werkzaam zijn. Dit impliceert dat voorschrijvers en behandelaars zich dienen te committeren aan door de beroepsgroep opgestelde richtlijnen inzake het vaststellen en monitoren van ziektebeloop, ziekteactiviteit en/of ziekte-ernst.

Ziekenhuizen die nog niet over een volgsysteem voor de behandeling met biologicals beschikken, kunnen dit opzetten. Wanneer een ziekenhuis over een volgsysteem beschikt, kan het verbeteracties opzetten naar aanleiding van analyse van de gegevens uit het volgsysteem.

Validiteit

Er is geen directe wetenschappelijke evidentie dat het gebruik van een volgsysteem voor de behandeling met biologicals bijdraagt aan een betere kwaliteit van zorg. Een dergelijk volgsysteem is echter een (rand)voorwaarde om gericht interventies in te zetten ter verbetering van de behandeling met biologicals om te kunnen evalueren of interventies effectief zijn.

Betrouwbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator op betrouwbare wijze is te meten en onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Discriminerend vermogen

Aangezien er voldoende variatie in de praktijk lijkt te bestaan, verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende discrimineert.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

Controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is niet nodig volgens de werkgroep.

Factsheet 2: Volume behandeling met biologicals

Relatie tot kwaliteit	<p>Vooropgesteld dat zorg minder goed is daar waar zorg normaliter niet dan wel slechts incidenteel wordt gegeven (1x per jaar of minder) en bewezen is dat een bepaald volume nodig is voor goede zorg, is de vraag of eisen zijn te stellen aan het volume ten behoeve van goede zorg voor biologicals.</p> <p>Het volume dient te weerspiegelen dat lokale ervaring en deskundigheid in ruime mate aanwezig zijn.</p>
Operationalisatie	<p>Het percentage IMID patiënten die wordt behandeld met biologicals.</p> <p>Teller: Aantal IMID patiënten met biologicals</p> <p>Noemer: Totaal aantal IMID patiënten</p>
Definities	<p>Onder biologicals wordt verstaan monoklonale antilichamen opgewekt tegen immuunmediatoren, -receptoren of -cellen en/of oplosbare immuunreceptoreiwitten, die door middel van biotechnologische technieken worden geproduceerd. Ze kunnen de werking van lichaamseigen stoffen nabootsen of beïnvloeden.</p> <p>Onder IMID patiënten wordt verstaan Immune Mediated Inflammatory Disorders. Zoals Reumatoïde Arthritis (RA), spondylitis ankylopoietica (SA), psoriasis vulgaris, arthritis psoriatica, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, juveniele idiopathische artritis, uveïtis en sarcoidose.</p>
In/ exclusiecriteria	<p>Inclusie:</p> <ul style="list-style-type: none">- IMID patiënten van ≥ 18 jaar- Alle biologicals
Type indicator	Proces
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, veiligheid

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Behandeling van biologicals in een ziekenhuis waar ervaring, deskundigheid, multidisciplinaire benadering en faciliteiten aanwezig zijn, is te prefereren boven een ziekenhuis dat hierover niet kan beschikken. De volgende overwegingen spelen hierbij een rol:

- het ziekenhuis met ervaring zal een continu en consistent beleid uitvoeren ten aanzien van de behandeling met biologicals.
- het ziekenhuis zal ervaring hebben op alle gebieden waar bijwerkingen zich kunnen voordoen, te weten infecties, allergische reacties en cardiovasculaire bijwerkingen, zoals hartfalen en dyslipidemie. Door deze ervaring kunnen de mogelijke bijwerkingen tijdig worden herkend en behandeld.

Om voldoende ervaring en deskundigheid op te kunnen bouwen, behoort de behandeling van IMID patiënten met biologicals tot de dagelijkse werkzaamheden van het ziekenhuis.

Validiteit

Er is geen directe wetenschappelijke evidentie dat het behandelen van een grote groep IMID patiënten bijdraagt aan een betere kwaliteit van zorg. De veronderstelling is echter: door meer IMID patiënten te behandelen met biologicals zal de zorg verbeteren. Hierdoor kunnen ook gerichte interventies worden ingezet om de behandeling met biologicals te verbeteren.

Betrouwbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator op betrouwbare wijze is te meten en onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Discriminerend vermogen

Aangezien er voldoende variatie in de praktijk lijkt te bestaan, verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende discrimineert.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

Controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is niet nodig volgens de werkgroep.

Registratie

De gevraagde gegevens worden in de DBC registratie geregistreerd.

	Biological
Reumatoïde Artritis (RA),	
Spondylitis Ankylopoietica (SA)	
Psoriasis Vulgaris	
Artritis Psoriatica	
Colitis Ulcerosa	
Ziekte van Crohn	
Juvenile Idiopathische Artritis	
Uveitis	
Sarcoidose	

Literatuur

- Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekblom A et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1414-20.
- 5 - Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Fored M, Backlin C et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:648-53.
- Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Fored CM, Baecklund E et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum*. 2009;60:3180-3189.
- 10 - Assen van S, Hovast A, et al. Humoral responses after influenza-vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl3):567.
- Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S, Gullstrom E, van Vollenhoven R. Low-dose glucocorticoid therapy decreases risk for treatment-limiting infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(11):1462-6.
- 15 - Appau et al *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1738-44.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(7):601-8.
- Bartelds GM, Wolbink GJ, Stapel S, Aarden L, Lems WF, Dijkmans BA et al. High levels of human anti-human antibodies to adalimumab in a patient not responding to adalimumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(9):1249-50.
- 20 - Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):921-6.
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617-25.
- 25 - Berger CT, Recher M, Steiner U, Hauser TM. A patient's wish: anakinra in pregnancy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1794-5.
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(5):677-80.
- 30 - Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91:854-62.
- Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, Pallone F. Treatment with biologic therapies and the risk of cancer in patients with IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4:78-91.
- 35 - Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy.
- Bijl, van der AE, Breedveld FC, Antoni CE, Kalden JR, Kary S, Burmester GR et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clin Rheumatol* 2008; 27(8):1021-8.
- 40 - Blonski W, Lichtenstein GR. Safety of biologic therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 769-96.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(19):2275-85.
- Braun et al, *ARD* 2006
- 45 - Bresnihan B. The safety and efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(5 Suppl 2):17-20.
- Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31(6):1103-11.
- 50 - Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008; 159(2):274-85.
- Callegari PE, Schaible TF, Boscia JA. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA* 2006; 296(18):2202-4.
- 55 - Campi P, Benucci M, Manfredi M, Demoly P. Hypersensitivity reactions to biological agents with special emphasis on tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7(5):393-403.

- Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52(6):1766-72.
- 5 - Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):880-5.
- Carter JD, Valeriano J, Vassey FB. Tumor necrosis factor- α inhibition and VATER association: a causal relationship? *J Rheumatol* 2006; 33: 1014-7.
- 10 - Carter JD, Ladhani A, Ricca L, et al A safety assessment of TNF antagonists during pregnancy: a review of the FDA database [abstract] *Arthritis & Rheum* 2007; 56 (Suppl): S286-7.
- Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36: 635-41.
- Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U, Etemad M, Dunky A, Kostner K. Intravenous anti TNF-alpha antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(23-24):1004-7.
- 15 - Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TE. The use of disease modifying anti-rheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of child bearing age: a survey of practice patters and pregnancy outcomes. *J Rheum* 2003; 30: 241-6.
- Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2005;32:2130-2135.
- 20 - Chambers CD, Johnson DL, Jones KL. Pregnancy outcome in women exposed to anti-TNF alpha medications: the OTIS rheumatoid arthritis in Pregnancy Study. *Arthritis & Rheum* 2004; 50: S479.
- Chambers CD. Safety of anti-TNF alpha medications in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (Suppl 2) Ab8: 155-08.
- 25 - Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6):1315-24.
- Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107(25):3133-40.
- 30 - Coates et al *Rheumatology* 2008;42:897
- Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(3):614-24.
- 35 - Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9):1062-8.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9):2793-806.
- 40 - Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. *Rheumatol Int* 2007; 27(4):369-73.
- Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 878-83
- 45 - Colombel JF, D'Haens G, Rutgeerts P, Panes J. No new safety signals identified in Crohn's disease patients treated with infliximab in an interim review of the ENCORE registry. *JCC*. 2008;2.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R, Robinson AM, Lau W, Li J et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(9):1308-19.
- 50 - Corrao S, Pistone G, Arnone S, et al. Safety of etanercept therapy in rheumatoid patients undergoing surgery: preliminary report. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1513-5.
- Costenbader KH, Glass R, Cui J, Shadick N. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2006;296:2201-4.
- 55 - Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(11):1688-93.
- Cush JJ. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: iv18-iv23
- Dahlqvist SR, Engstrand S, Berglin E, Johnson O. Conversion towards an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients during long-term infliximab therapy. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(2):107-11.

- Danila MI, Patkar NM, Curtis JR, Saag KG, Teng GG. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: are we any wiser? *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(3):327-33.
- Dechant C, Antoni C, Wendler et al. One year outcome of patients with severe psoriatic arthritis treated with infliximab. *Arthritis & Rheum* 2000; 43: S102.
- 5 - Den Broeder AA, Creemers MCW, Franssen J, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for antitumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol* 2007; 34: 689-95.
- D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut* 2007; 56(5):725-32.
- Dixon et al *AR* 2006; 54: 2368
- 10 - Dixon et al *AR* 2007;56:2896
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526-35.
- Edwards AG, Evans R, Dundon J, Haigh S, Hood K, Elwyn GJ. Personalised risk communication for informed decision making about taking screening tests. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD001865. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001865.
- 15 - Edward J. Hollox, Ulrike Huffmeier, Patrick L.J.M. Zeeuwen, Raquel Palla, Jesús Lascorz, Diana Rodijk-Olthuis, Peter C.M. van de Kerkhof, Heiko Traupe, Gys de Jongh, Martin den Heijer, André Reis, John A.L. Armour, and Joost Schalkwijk . Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet*. 2008 ; 40: 23–25.)
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*. 1990;336:357-59.
- 20 - Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33(4):283-8.
- EMEA rapportage Abatacept
- 25 - EMEA rapportage Rituximab
- EMEA rapportage Tocilizumab
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54(5):1390-400.
- 30 - Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(11):1516-23.
- Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2007; 26(5):663-70.
- 35 - Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124(4):917-24.
- FDA. Questions and Answers - TNF Blockers 8/25/2009. 2009. 13-11-2009.
- 40 - FDA. Information for Healthcare Professionals: Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). 2009. 13-11-2009.
- Ferrante et al, *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1062-70.
- Feyertag J, Dinhof G, Salzer H, Dunky A. Pregnancy in a rheumatoid arthritis patient treated with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl 1): 198.
- 45 - Finck et al *ARD* 2009 May 15 Epub
- Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(4):927-34.
- 50 - Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(8):1006-12.
- Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:379-84.
- Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(2):191-4.
- 55 - Furst DE. The Risk of Infections with Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008.
- Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, Kavanaugh A, Fleischmann R, Mease P et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 Suppl 3:iii2-25.

- Garcia J, Joven B, Ruiz T et al. Pregnancy in women receiving antiTNF alpha therapy. Experience in Spain. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl 11): 317.
- Gelfand JM, Berlin J, Van VA, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol.* 2003;139:1425-29.
- 5 - Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2194-201.
- Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bemt BJ, Kroon FP, van Laar JM. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(10):1402-3.
- 10 - Gelinck LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(5):713-6.
- Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50(5):1412-9.
- 15 - Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(10):2968-80.
- Giles JT, Gelber AC, Nanda S, et al. TNF inhibitor therapy increases the risk of post operative orthopaedic infection in patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis & Rheum* 2004; 50 (suppl): S660.
- 20 - Golding A, Uzma JH, Giles JT. Rheumatoid arthritis and reproduction. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33: 319-43.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57(5):756-61.
- Gottlieb AB, Gordon KB, Giannini EH. Malignancies from patients receiving etanercept across approved indications. *Ann Rheum Dis.* 2008;67 (Suppl II):322.
- 25 - Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373(9664):633-40.
- Haggerty HG, Abbott MA, Reilly TP, DeVona DA, Gleason CR, Tay L et al. Evaluation of immunogenicity of the T cell costimulation modulator abatacept in patients treated for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(12):2365-73.
- 30 - Han PD, Cohen RD. Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease. *Drugs* 2004; 64(16):1767-77.
- Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(7):542-53.
- 35 - Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol.* 2000;114:587-90.
- Hyrich KL, Symmons DPM, Watson KD, Silman AJ. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumour necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis & Rheum* 2006; 54: 2701-2.
- Hyrich et al *AR* 2007; 56:13
- 40 - Iglesias E, O'Valle F, Salvatierra J, et al. Effect of blockade of tumor necrosis factor- α with etanercept on surgical wound healing in SWISS-OF1 mice. *J Rheumatol* 2009; doi 10.3899/jrheum.081285.
- Jansen PA, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ, Kamsteeg M, Tjabringa GS, de Jongh GJ, van Vlijmen-Willems IM, Bergboer JG, van Rossum MM, de Jong EM, den Heijer M, Evers AW, Bergers M, Armour JA, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. *PLoS One.* 2009;4:e4725).
- 45 - Jess T, Loftus EV, Jr., Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology.* 2006;130:1039-46.
- Joven BE, Garcia-Gonzales AJ, Ruiz T et al. Pregnancy in women receiving antiTNF therapy. Experience in Spain. *Arthritis Rheum* 2005; 52:S349.
- 50 - Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007; 34(2):272-9.
- Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* 2005;54:1121-25.
- 55 - Kaoskvik HS, Magnussen AM, Skomsvoll JF. One year follow-up of etanercept exposed pregnancies. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: (Suppl III): 449.
- Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L, Sturfelt G, Saxne T, Geborek P. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(4):R131.

- Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(1):106-11.
- 5 - Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(4):608-11.
- Katz JA, Antoni CE, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-92.
- 10 - Kerekes G, Soltész P, Der H, Veres K, Szabo Z, Vegvari A et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28(6):705-10.
- Kievit et al *ARD* 2009; 68: 844
- Kinder AJ, Edwards J, Samanta A, Nichol F. Pregnancy in a rheumatoid arthritis patient on infliximab and methotrexate. *Rheumatology* 2005; 43: 1196-7.
- 15 - Kiortsis DN, Mavridis AK, Filippatos TD, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33(5):921-3.
- Klink DT, Van Elburg RM, Schreurs MWJ, Van Well GTJ. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Development Immunol* 2008; doi:10.1155/2008/271363.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(12):865-76.
- 20 - Koren G, Inoue M. Do tumor necrosis factor inhibitors cause malformations in humans? *J Rheumatol* 2009; 36: 465-6.
- Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138(10):807-11.
- Lamboglia F, D'Inca R, Olivia L, Bertomoro P, Sturniolo GC. Patient with severe Crohn's disease became a father while on methotrexate and infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 648-9.
- 25 - La Montagna G, Malesci D, Buono R, Valentini G. Asthenozoospermia in patients receiving anti-tumour necrosis factor α agents. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1667.
- Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;103:1444-51.
- 30 - Lequerre T, Vittecoq O, Klemmer N, Goeb V, Pouplin S, Menard JF et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006; 33(7):1307-14.
- Leuven van SI, Hezemans R, Levels JH, Snoek S, Stokkers PC, Hovingh GK et al. Enhanced atherogenesis and altered high density lipoprotein in patients with Crohn's disease. *J Lipid Res* 2007; 48(12):2640-6.
- 35 - Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Deren JJ, Vaughn DJ, Strom BL. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2001;121:1080-1087.
- Li LC, Adam P, Townsend AF, Stacey D, Lacaille D, Cox S, McGowan J, Tugwell P, Sinclair G, Ho K, Backman CL. Improving healthcare consumer effectiveness: an Animated, Self-serve, Web-based Research Tool (ANSWER) for people with early rheumatoid arthritis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2009 Aug 20; 9: 40.
- 40 - Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(5):621-30.
- Lichtenstein G, Cohen R, Feagan B. Safety of Infliximab and Other Crohn's Disease Therapies: Treat™ Registry Data with 24,575 Patient-Years of Follow-up. *Am J Gastr*. 2008;S436.
- Lockshin MD. Treating rheumatic diseases in pregnancy: dos and don'ts. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl III) iii58-60.
- 45 - Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008; 58(3):667-77.
- Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Habermann TM, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2308-12.
- Long MD, Herfarth HH, Pipkin C, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman M. Increased Risk for Non-Melanoma Skin Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009.
- 50 - Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:265-67.
- Mackey AC, Green L, Leptak C, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:386-88.
- 55 - Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733-8.
- Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 395-9.

- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD 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(9):1552-63.
- 5 - Maish GO 3rd, Shumate ML, Ehrlich HP, et al. Interleukin-1 receptor antagonist attenuates tumor necrosis factor-induced alterations in wound breaking strength. *J Trauma* 1999; 47 (3): 533-4.
- Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004; 109(13):1594-602.
- 10 - Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet*. 2001;358:1042-45.
- McCharty AE, Mileno D. Prevention and treatment of travel-related infections in compromised hosts *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:450-55
- 15 - Mc Keever KR, Beyer J, Ortega S, et al. An embryo-fetal development study in cynomolgus monkeys with rituximab, an anti-CD20 antibody. *Toxicol Sci* 2003; 72 (Suppl): 172 (abstract).
- Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31(7):1356-61.
- Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2009.
- 20 - Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(8):1834-40.
- Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, Kremer JM, Martin RW, Schiff MH et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol*. 2006;33:854-61.
- 25 - Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1793.
- Nannini C, Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Salvarani C, Olivieri I et al. Single-center series and systematic review of randomized controlled trials of malignancies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy: is there a need for more comprehensive screening procedures? *Arthritis Rheum*. 2009;61:801-12.
- 30 - Neven N, Vis M, Voskuyl AE, et al. Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 645-6.
- Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(6):845-52.
- 35 - O'Connor AM, Stacey D, Rovner D, Holmes-Rovner M, Tetroe J, Llewellyn-Thomas H, Entwistle V, Rostom A, Fiset V, Barry M, Jones J. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):Update in: CD001431 *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD001431.
- O'Donnell S, O'Morain C. Use of antitumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy and conception. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 885-94.
- 40 - Ojeda-Urbe M, Gilliot C, Jung G, et al. Administration of rituximab during the first trimester of pregnancy without consequences for the newborn. *J Perinatol* 2006; 26: 252-5.
- Okada SK, Siegel JN. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2006;296:2201-2.
- 45 - Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(7):937-41.
- Ostensen M, Obrist-Eigenmann G. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol* 2004; 31: 1017-8.
- Ostensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive antirheumatic drugs. *Rheumatology* 2008; 47: iii28-31.
- Ostensen M, Förger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 382-90.
- 50 - Papa A, Danese S, Urgesi R, Grillo A, Guglielmo S, Roberto I et al. Early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10(1):7-11.
- Pappas DA, Giles JT. Do antitumor necrosis factor agents increase the risk of postoperative orthopedic infections? *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20(4):450-6.
- 55 - Pathirana D, Hillemanns P, Petry KU, Becker N, Brockmeyer NH, Erdmann R et al. Short version of the German evidence-based Guidelines for prophylactic vaccination against HPV-associated neoplasia. *Vaccine* 2009; 27(34):4551-9.
- Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J, Flourie B, Bouche O, Cadiot G et al. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:828-32.
- Paschou S, Voulgari PV, Vrabile IG, Saougou IG, Drosos AA. Fertility and reproduction in male patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *J Rheumatol* 2009; 36: 351-4.

- Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;120:211-16.
- Peters MJ, Vis M, van Halm VP, Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):958-61.
- 5 - Peltier M, James D, Ford J et al. Infliximab levels in breast-milk of a nursing Crohn's patient. Presented at the Am Coll of Gastroenterol 66th Ann Scient Meeting 2001; Las Vegas (NV), Oct 22-26, 2001
- Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(6):644-53.
- 10 - Pham T, Claudepierre P, Deprez X, Fautrel B, Goupille P, Hilliquin P, Masson C, Morel J, Puéchal X, Saraux A, Schaevebeke T, Mariette X, Sibilia. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). *Joint Bone Spine.* 2005 Jun;72 Suppl 1:S1-58.
- Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE, Goupille P, Hachulla E, Masson C, Morel J, Mouthon L, Saraux A, Schaevebeke T, Wendling D, Mariette X, Sibilia; Rheumatic Diseases & Inflammation Group (Club Rhumatismes et Inflammation, CRI) of the French Society for Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). Rituximab (MabThera) therapy and safety management. Clinical tool guide. *Joint Bone Spine.* 2008 Jun;75 Suppl 1:S1-99.
- 15 - Pham T, Claudepierre P, Constant A, Fautrel B, Gossec L, Gottenberg JE, Goupille P, Hachulla E, Masson C, Morel J, Saraux A, Schaevebeke T, Wendling D, Mariette X, Sibilia J. Abatacept therapy and safety management *Joint Bone Spine.* 2009 May;76 Suppl 1:S3-S55
- Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006; 61(8):912-20.
- Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 278-86.
- 20 - Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9):2740-50.
- Pocock et al *Rheumatology* 2008; 47:1073
- Popa C, van Tits LJ, Barrera P, Lemmers HL, van den Hoogen FH, van Riel PL et al. Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor alpha inhibitors improves high-density lipoprotein cholesterol antioxidative capacity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6):868-72.
- 30 - Pradeep et al *Rheumatology* 2008; 47: 1726
- Radstake TR, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL 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.
- Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen. 2008. CBO
- 35 - Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van Ankyloserende Spondylitis. 2009.
- Rohekar S, Tom BD, Hassa A, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:82-87.
- Rosner I, Haddad A, Boulman N, et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy. *Rheumatology* 2007 (letter); 46: 1508
- 40 - Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy. *Rheumatology* 2007; 46: 695-8.
- Rump JA, Usadel S, Schönborn H. Pregnancy and etanercept. Two cases and follow-up. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl 1): 182.
- 45 - Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2006;130:1030-1038.
- Ruysse-Witrand A, Gossec L, Salliot C, et al. Surgical procedures have a high complication rate in rheumatic patients receiving TNF alpha blockers: a systematic retrospective study of 770 patients. *Arthritis & Rheum* 2005; 52 (suppl): S339.
- 50 - Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum of Arthritis Care & Res* 2008; 59(6):762-84.
- Saini R, Shupack JL. Psoriasis: to cut or not to cut, what say you? *Dermatol Surg.* 2003 Jul;29(7):735-40).
- Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(1):25-32.
- 55 - Salmon JE, Alpert D. Are we coming to terms with tumor necrosis factor inhibition in pregnancy? *Arthritis & Rheum* 2006; 54: 2353-5.

- Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:889-94.
- 5 - Seriolo B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069:414-9.
- Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2757-64.
- Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2008; 156(2):336-41.
- 10 - Shale MJ. The implications of anti-tumour necrosis factor therapy for viral infection in patients with inflammatory bowel disease. *Br Med Bull* 2009.
- Shao LM, Chen MY, Cai JT. Meta-analysis: the efficacy and safety of certolizumab pegol in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(6):605-14.
- Sibilía J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:S46-S56.
- 15 - Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of Lymphoma Associated With Combination Anti-Tumor Necrosis Factor and Immunomodulator Therapy for the Treatment of Crohn's Disease: A Meta-Analysis 94 94. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:874-81.
- Sills ES, Perloc M, Tucker MJ, Kaplan CD, Palermo GD. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 366-8.
- 20 - Simister NE. Placental transport of immunoglobulins. *Vaccine* 2003; 21: 3365-9.
- Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Laccaille D, Wolfe F et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1819-26.
- 25 - Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R45.
- Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G, Karvounaris S et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol* 2006; 33(12):2440-6.
- 30 - Stockdale J, Goodacre L. 'It's magic stuff': the experiences of patients with ankylosing spondylitis taking anti-TNF-alpha medication. *Musculoskeletal Care.* 2009 Sep;7(3):162-77.
- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009; 301(7):737-44.
- Talwalker SC, Grennan DM, Gray J, et al. Tumour necrosis factor α antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 650-1.
- 35 - Thurlings RM, Teng O, Vos K, Gerlag DM, Aarden L, Stapel SO et al. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009.
- Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, et al. Combined seton placement , infliximab infusion and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 577-83
- 40 - Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134(4):929-36.
- Tsuru T, Suzaki M, Yoshio N, Mima T, Nakashima H, Amamoto T et al. Immune response to influenza vaccine in patients during the treatment with tocilizumab-comparison with conventional DMARDs and TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):339 . 2009.
- 45 - Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha--California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(30):683-6.
- Vasilauskas EA, Church JA, Silverman N, et al. Case report: evidence for trans-placental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255-8.
- 50 - Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56(9):1226-31.
- Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G, Voskuyl AE, de Koning M, Van de Stadt R et al. Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(2):252-5.
- 55 - Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007; 34(5):952-7.
- Vries de MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Vrieze H, van Denderen JC, Dijkmans BA et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9):1252-4.

- Vries de MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA et al. Inefficacy of infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antibody formation. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(1):133-4.
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9):2807-16.
- Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):228-34.
- Wendling D, Balblanc J-C, Brousse A, et al. Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor alpha treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1378-9.
- West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PC, van der Woude CJ. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(9):1122-6.
- William G. Dixon, Kath D. Watson, Mark Lunt, BSRBR Control Centre Consortium, Kimme L. Hyrich, Deborah PM Symmons The Influence of Anti-TNF Therapy upon Cancer Incidence in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) who have had Prior Malignancy: Results from the BSRBR. *ARD* 2008; Suppl
- Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT et al. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(3):711-5.
- Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004; 116(5):305-11.
- Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1433-39.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371(9617):998-1006.
- Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DP. European biological registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1240-1246.
- http://www.nvr.nl/uploads/51/354/NVR_Overig_richtlijn_TBC-TNF.pdf
- <http://www.zn.nl/Leeszaal/Formulieren/index.asp>
- <http://wetten.overheid.nl/BWBR0005290/boek7/titel5/afdeling6/>

35

Appendix 1 Literatuuronderzoek

P=Patiënten

5 ("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] OR "arthritis, rheumatoid"[Mesh] OR "arthritis, psoriatic"[Mesh] OR "ankylosing spondylitis"[TIAB] OR arthritis OR "connective tissue diseases"[Mesh] OR "connective tissue diseases"[TIAB] OR "autoimmune diseases"[Mesh] OR "autoimmune diseases"[TIAB]) OR (((("uveitis"[MeSH Terms] OR "uveitis"[All Fields]) OR ("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields])) OR ("Inflammatory Bowel Diseases"[Mesh] OR "crohn disease"[All Fields] OR "ulcerative colitis"[All Fields])) OR 10 ("sarcoidosis"[MeSH Terms] OR "sarcoidosis"[All Fields])

I=Interventie

15 ("Receptors, Interleukin-1/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors"[Mesh] OR ("Receptors, Interleukin-6/antagonists and inhibitors"[Mesh]) OR abatacept[tw] OR rituximab[tw]) OR "biological agents"[TIAB] OR "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh] OR "Receptors, Interleukin-1"[Mesh] OR interleukin 6 OR interleukin 1 OR biologicals[TIAB] OR B-cell-specific agents OR anti-TNF OR "TNF alpha blocking agents" OR "TNF alpha blockers" OR etanercept OR adalimumab OR golimumab OR certolizumab OR tocilizumab OR anakinra OR natalizumab OR ustekinumab 20

Daarnaast zijn per uitgangsvraag specificeringen gehanteerd.

Uitgangsvraag	Specificering Termen gebruikt in PubMed. Zijn later “vertaald” naar Embase
1. Vaststellen aspecten aandoening & co-morbiditeit voorafgaande behandeling:	P AND I AND (((("Drug Interactions"[Mesh]) OR "drug interactions" OR "co-medication" OR ("Comorbidity"[Mesh]) OR co-morbidity OR ("Risk Factors"[Mesh]) OR "risk-factors" OR ("Medical History Taking"[Mesh]) OR severity OR "patient factors" OR "functional limitations") OR (contraindication* OR "complications" OR prior) AND (response) AND (predict*[tiab] OR predictive value of tests[mh] OR scor*[tiab] OR observ*[tiab] OR observer variation[mh])) OR P AND I AND contraindications)
2. Informeren en betrekken patiënt	(patient preferences OR informed consent)
3 Infecties	("risk"[MeSH Terms] OR "adverse effects"[sh]) AND ("infection"[mh] OR "bacterial infections"[mh])
4 Allergie	"antibodies, monoclonal"[mh] AND (risk[mh] OR "adverse effects"[sh]) AND ("allergy and immunology"[mh] OR

	hypersensitivity[mh])
5 Cardiovasculair	("risk"[MeSH Terms] OR "adverse effects"[sh] OR "prevention and control"[sh]) AND ("heart failure"[mh] OR "dyslipidemias"[MeSH Terms])) AND ("humans"[MeSH Terms])
6. Maligniteit	(malignancies OR cancer OR "skin cancer" OR melanoma OR lymphoma) AND (risk OR "adverse effects") NOT ("Neoplasms/drug therapy"[Mesh])
7. Zwangerschap	("Reproductive Physiological Processes"[Mesh] OR pregnancy OR maternity OR fertility OR spermatogenesis OR "breast feeding")
8. Veiligheid bij operatieve ingrepen	(((((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh] OR "surgery"[Subheading])) OR "Dentistry, Operative"[Mesh]) OR "Postoperative Complications"[Mesh]) OR "Surgical Wound Infection"[Mesh]) OR (surgery OR wound healing OR dentistry
9. Monitoring, wat te doen bij ineffectiviteit/ switching	"patient monitoring" OR continuation OR discontinuation OR switching OR registry
10. Vaccinatie	((("Vaccines"[Mesh]) OR ("Vaccines"[MeSH Major Topic]) OR ("Vaccination"[MeSH Major Topic]) OR (vaccines[Title] OR vaccination[Title]))
11. Competenties	(professional competence) AND (rheumatologists)
12. Verblijf elders	((("Travel"[Mesh] OR travel*[TIAB]) OR (abroad [TIAB] OR expatriates) OR (holiday* OR vacation* OR touris*))

Appendix 2 Patiëntenperspectief – rapportage focusgroep

5 In totaal hebben 9 patiënten hun medewerking verleend aan het in kaart brengen van het patiëntenperspectief. Twee mannelijke patiënten met Sarcoidose met Remicade (via infuuskliniek (1 X p.m.) of Humira zelf injecteren (1X p.w.), één mannelijke patiënt met Psoriasis Enbrel zelf injecteren (1X p.w.), twee vrouwen met RA (Enbrel en Rituximab), één mannelijke patiënt met RA (Enbrel), twee vrouwelijke patiënten met Ziekte van Crohn (Humira en Remicade).

10 Drie personen waren aanwezig bij de focusgroepbijeenkomst die gehouden is op 12 november 2009. De overige 5 personen waren niet in staat om aanwezig te zijn en hebben op digitale wijze hun input geleverd door per uitgangsvraag hun ervaringen terug te koppelen.

Naast het bespreken van de ervaringen is ook gevraagd naar overwegingen die vanuit het perspectief van de patiënt van belang zijn en die naar hun idee meegewogen dienen te worden bij de formulering van de aanbevelingen.

15 Uit de besprekingen is naar voren gekomen dat de patiënten de geformuleerde uitgangsvragen complex vinden. De patiënten hebben aangegeven dat het maken van een patiëntenversie van de richtlijn belangrijk is omdat nog veel onduidelijk is over het gebruik van biologicals. Door het ontwikkelen van een patiëntenversie van de richtlijn ontvangen de patiënten een instrument waarmee zij ook kunnen bijdragen aan het goed en verantwoord gebruik van biologicals. Hierbij is als voorwaarde gesteld dat de
20 patiëntenversie toegankelijk geschreven moet worden.

Alle deelnemers waren lid van een patiëntenvereniging en ervaren dit als zeer plezierig. Het geeft onder meer de mogelijkheid tot het uitwisselen van informatie met lotgenoten.

<p><i>Voorafgaande aan de behandeling met biologicals:</i></p> <p>1. Welke aspecten betreffende de te behandelen aandoening en betreffende comorbiditeit dient een behandelaar voorafgaande aan de behandeling met biologicals vast te stellen?</p> <p>Overweging vanuit het patiëntenperspectief bij UV 1:</p> <ul style="list-style-type: none">- Patiënten geven aan dat de aanloop naar de behandeling met biologicals overwegend een langdurig proces is geweest. Er wordt overgegaan tot biologicals als alle andere behandelingsvormen niet blijken te helpen of te veel bijwerkingen veroorzaken.- Patiënten vinden het belangrijk dat alle aspecten die van belang zijn bij de behandeling van biologicals worden onderzocht, maar hebben geen zicht op welke aspecten dit dan moeten zijn. Zij geven aan dat het echter belangrijk is dat zij door de specialist of door de verpleegkundige deelgenoot worden gemaakt van het afwegingsproces door informatie te ontvangen zodat zij zelf actief kunnen meewerken aan het zorgproces.
<p>2. Indien de indicatie voor een biological is gesteld, hoe wordt de patiënt geïnformeerd en betrokken bij de keuze, bij de monitoring en bij het eventueel staken wegens bijwerkingen of ineffectiviteit?</p> <p>Overweging vanuit het patiëntenperspectief bij UV 2:</p> <ul style="list-style-type: none">- Patiënten vinden het belangrijk dat de arts door wie zij worden behandeld deskundig is,

zodat zij erop kunnen vertrouwen in goede handen te zijn.

- De (voorschrijvende) medisch specialist dient de regie in handen te houden en daarbij is het overleg met de andere betrokken professionals belangrijk.
- Het is belangrijk dat de professionals communicatief zijn en duidelijk uitleg kunnen geven op niveau van de leek. Daarnaast is het wenselijk dat de medisch specialist toegankelijk en laagdrempelig is bij vragen; te weten via de telefoon of email.
- Als het niet goed gaat met de patiënt is het belangrijk dat de medisch specialist confronterend en direct is door aan te geven dat het helemaal niet goed gaat, dat de patiënt zich overvraagt of dat bijvoorbeeld gestopt moet worden met werken. Het is daarbij belangrijk dat de patiënt geen ruimte wordt gegeven om te marchanderen.
- De partner is samen met de patiënt ziek en hiermee een essentiële schakel die duidelijk betrokken behoort te worden in het zorgproces.

Bijwerkingen van biologicals:

3. Hoe kunnen bijwerkingen van biologicals worden voorkomen en, indien deze optreden, worden behandeld?
 - a. infecties
 - b. allergische reacties, c.q. vorming van antistoffen tegen de biologicals
 - c. overige, zoals hartfalen

Overweging vanuit het patiëntenperspectief bij UV 3:

- Patiënten vinden het belangrijk dat zij duidelijke en volledige (zowel schriftelijke als mondelinge) informatie ontvangen over de bijwerkingen die zich kunnen voordoen bij een behandeling met biologicals.
- Patiënten vinden het belangrijk dat, als zij bijwerkingen ervaren, duidelijk is tot wie zij zich moeten richten, dus tot de huisarts of de medisch specialist.
- Patiënten vinden het belangrijk dat, als zij bijwerkingen ervaren, hier serieus naar wordt gekeken en deskundig op wordt geacteerd.
- Patiënten vinden het belangrijk dat zij instructies ontvangen wat zij zelf kunnen doen om bepaalde bijwerkingen te voorkomen.

4. Is de incidentie van maligniteiten bij behandeling met biologicals verhoogd?

Overweging vanuit het patiëntenperspectief bij UV 4:

- Patiënten vinden het belangrijk dat zij informatie ontvangen over de het risico op kanker bij biologicals.
- Patiënten vinden het belangrijk dat zij actief worden gevolgd op het mogelijk ontstaan van kanker.

Zwangerschap en Biologicals:

5. Welke werkwijze heeft bij behandeling met biologicals de voorkeur bij zwangerschapswens (van vrouw en man), tijdens zwangerschap en tijdens borstvoeding?

Overweging vanuit het patiëntenperspectief bij UV 5:

Op basis van de focusgroep zijn geen overwegingen aan te dragen.

Biologicals en (operatieve) ingrepen:

6. Op welke wijze kan de veiligheid gewaarborgd blijven bij patiënten die behandeld worden met biologicals en operatieve ingrepen, inclusief tandheelkundige ingrepen, moeten ondergaan?

Overweging vanuit het patiëntenperspectief bij UV 6:

- **Patiënten vinden het belangrijk dat de voorschrijvend specialist betrokken is bij het besluitvormingsproces van een operatie. Daarbij is het essentieel dat er direct contact is tussen de betrokken specialisten.**
- **Patiënten vinden het belangrijk dat zij in bezit zijn van een 'kaartje' waarop staat dat zij biologicals gebruiken en dat met de specialist contact opgenomen moet worden in geval van tandheelkundige of operatieve ingrepen.**
- **Patiënten vinden het belangrijk dat zij informatie ontvangen over de stappen die gezet moeten worden bij het staken of doorgaan van biologicals bij een operatie. Hierdoor zijn zij in staat zelf actief mee te werken en hebben meer het gevoel controle te hebben over hun behandeling met biologicals.**

Follow-up van de behandeling met biologicals:

7. Hoe dient de behandeling met biologicals te worden gemonitord en geëvalueerd? Wat te doen bij ineffectiviteit / effectiviteit (definitie daarbij van belang, hangt af van indicatie) en wanneer kan een volgend biological gestart worden?

Overweging vanuit het patiëntenperspectief bij UV 7:

- **Patiënten vinden het belangrijk dat zij regelmatig (om de 3 tot 6 mnd) door de medisch specialist worden onderzocht waarbij de werking van de biologicals in kaart wordt gebracht.**
- **Patiënten vinden het belangrijk dat zij worden geïnformeerd over de uitslag van de periodieke controle zodat zij deelgenoot zijn van het zorgproces.**
- **Patiënten geven aan geconfronteerd te worden met een veelheid aan informatiestromen die regelmatig tegenstrijdig zijn. Zij vinden het belangrijk dat hier meer regie over gevoerd gaat worden.**
- **Patiënten vinden het belangrijk dat professionals aangeven wanneer men geen duidelijkheid ten aanzien van bepaalde vraagstukken kunnen geven omdat nog zoveel onbekend is bij de behandeling van biologicals.**

- Patiënten vinden het belangrijk regelmatig contact te hebben met de (specialistisch) verpleegkundige zodat zij eventuele vragen kan beantwoorden.

Biologicals en vaccinatie:

8. Wanneer kan een patiënt met biologicals welke vaccinaties toegediend krijgen en welke informatie zal hierbij aan de patiënt verstrekt moeten worden?

Overweging vanuit het patiëntenperspectief bij UV 8:

- Patiënten vinden het belangrijk dat zij (tijdig) informatie ontvangen over welke vaccinaties zij toegediend kunnen krijgen.
- Patiënten vinden het belangrijk dat zij informatie ontvangen bij welke verschijnselen, nadat zij een vaccinatie hebben ontvangen, zij contact op moeten nemen met de medisch specialist.

De behandeling met biologicals:

9. Over welke competenties dient iemand te beschikken om biologicals voor te schrijven of toe te dienen?

Overweging vanuit het patiëntenperspectief bij UV 9:

- Patiënten vinden het belangrijk dat de arts door wie zij worden behandeld deskundig is en over de meest recente inzichten beschikt zodat zij erop kunnen vertrouwen in goede handen te zijn.
- De (voorschrijvende) medisch specialist dient de regie in handen te houden en daarbij is het overleg met de andere betrokken professionals belangrijk.
- Het is belangrijk dat de professionals communicatief zijn en duidelijk uitleg kunnen geven op niveau van de leek. Daarnaast is het wenselijk dat de medisch specialist toegankelijk en laagdrempelig is bij vragen; te weten via de telefoon of email.
- Als het niet goed gaat met de patiënt is het belangrijk dat de medisch specialist confronterend en direct is door aan te geven dat het helemaal niet goed gaat, dat de patiënt zich overvraagt of dat bijvoorbeeld gestopt moet worden met werken. Het is daarbij belangrijk dat de patiënt geen ruimte wordt gegeven om te marchanderen.

Langdurig verblijf elders:

10. Hoe te handelen wanneer een patiënt die biologicals gebruikt langdurig elders/in het buitenland verblijft i.v.m. werk/vakantie?

Overweging vanuit het patiëntenperspectief bij UV 10:

- Patiënten vinden het belangrijk dat zij informatie ontvangen over:
 - hoe zij de biologicals het beste naar het buitenland kunnen vervoeren;

- naar welke gebieden zij kunnen reizen;
- de mogelijkheden om in het buitenland een infuus met biologicals te ontvangen.

Appendix 3 Evidence tabellen

Uitgangsvraag 6 – Maligniteiten en biologicals

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Carmona 2007 ARD	Vergelijking van 2 Spaanse Cohorten 1) BIOBASER 2000 –drug safety register – 100 centra - RA 2) EMECAR 1999– cohort random sample van 34 praktijken – RA Mate van bewijs: III	1) 789 2) 789	1) RA 2) RA 3) Algemene populatie gegevens uit 2002	1) Start met 1 ^e aTNF	1) aTNF	2) Geen aTNF	1) 2879 ptjr (n = 789) 2) 2265 ptjr (n = 789)	Maligniteit - mortaliteit	1) 11 - Incidentie ratio/100.000: 382 2) 23 - Incidentie ratio/100.000: 1103 1) SMR: 0,28 (0,059 – 0,83) 2) SMR: 0,988(0,53- 1,69) Mortality rate ratio (1 vs 2): 0,36 (0,10- 1,30)	- Patiënten 1) significant jonger (59 vs 61) en vaker vrouw (79 vs 72%) Overall Mortaliteit rate ratio: 0,32 (0,20 – 0,53) - welk anti-TNF wordt niet duidelijk
Bongartz JAMA 2006	Meta-analyse van placebo-gecontroleerde Mate van Bewijs: II		Zie tabel 1 en 2					Maligniteiten		Opmerkelijke belangenverstrengeling
Askling ARD209	Zweeds Nationaal RA cohort register		1) RA 2) RA 3) algemene populatie		1) a-TNF 2) geen a-TNF	2) 3)	1) 26.981 ptjr 2) 365026 ptjr 3) 3355849 ptjr	Lymfomen	1) 26 – Incidentie ratio : 96 2) 336- Incidentie ratio: 92 3)1568 – Incidentie ratio: 47 RR 1 vs 3: 2,71 (1,82 – 4,08) 1 vs 2: 1,35 (0,82 – 2,11)	- geen uitsplitsing naar welk aTNF
O'Dell J rheum 2006	Openlabel studie III	119	Etanercept in combinatie met Sulfa/HCQ/of goud						1 marmaca (eta + HCQ) 1 tongca (ETA + HCQ)	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Moreland Rheum	J Follow up (extenis) etanercept trials – 7 jr III	581 (vd 714 ptn)	RA				3139 ptjr	Maligniteiten	N= 29(excl non-melanoma huidca/in-situ ca): 1,0/100 pt yr Algemene populatie gegevens: 28 verwachte malginiteiten (SEER database)- 12 lymfomen vs 1 verwacht SIR (versus RA): 3.2- 3.7 - 15 niet melanoma huid tumoren (basaal (11) en plaveiselcel(4)),verwacht 8/34 en 4	
Genovese ARD 2008	Opel label extensie – 2 jr III	317	RA					Maligniteiten	N= 11 3 basaalcel ca 2 plaveiselcel ca Rest: gemengd → Geschatte incidentie 6/600 pt jr→ 1/100 pt jr	
Askling ARD 2005	1) prevalent RA cohort 2) Incident RA cohort 3) aTNF cohort Gekoppeld met Zweeds oncologie register	1) 53067 2) 3703 3) 4160	RA					Hematologische maligniteiten	500 maligiteiten, bij RA toegenomen risico op lyfoom of leukemie, maar iet op myeloom 1) 481 SIR (algm populatie): 1,7 (1,5-1,8) 2) 15, SIR (alg) 1,6 (0,9-2,6) 3) 11: SIR (alg) 2,1 (1,1-3,8)	
Bombardieri Rheumatology	III Open-label (React) prospectief Multi-center internationaal	6610	RA 1) voorafgaand a TNF n = 899 2) voorafgaand DMARD n = 5711		Adalimumab		1) 30 weken 2) 34 weken	Maligniteiten	1)1,4 /100 pt jr 2) 1,2 / 100 pt/jr	
FDA 2009	III, post- marketing surveillance		Kinderen en adolescenten met IBD (IFX) 0 – 16 jr en JIA (eta) 0 – 17 jaar				IFX: 22.645 pt jr ETA: 26.800 pt jr			
Ho 2009 Al Pharm Ther	III, PMS		CD		ada		101 pt jr		Colortectaal ca: n = 1	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Gottlieb ARD 2008 (Abstr)	III, review van clinical trials (44 RA, JIA, AS PsA an PsO)		PsO	?	eta				SIR plaveiselca (laag zonlicht): 2,1 (1,3 – 3,2) SIR plaveiselca (hoogzonlicht): 5, (3,0 – 7,7)	
Siegel 2009, Clin Gastr Hep	II Meta-analyse (9 RCT, 3 case control, 14 case series)		Ziekte van Crohn		22 studies: IFX 3 ada 1 certolizumab		21.178 pt jr (n = 8905)	NHL	N = 13 Algemene populatie gegevens: (SEER database): 1,9 per 10.000 ptjr SIR: 3,2 (1,5 – 6,9)	Merendeel eerder behandeld met immunosuppressiva
Hannauer, Lancet 2002	II RCT	573: Placebo: 188 (groep I) IFX: 385 (groepen II en III)	Ziekte van Crohn		IFX 8 wekelijks	placebo	110 weken		Groep I: 2 maligniteiten Groepen II en III: 4 maligniteiten	At baseline kregen alle 573 ptn IFX
Orlando Dig Liv Dis 2005	III Multicenter Italiaans	573	Ziekte van Crohn		IFX, maximaal driemaal een infuus		6 mnd		8 maligniteiten	
Fidler Gut 2008	III Vergelijking van 2 cohorten	a) 743 IFX b) 666 not-IFX	IBD				a) 58 mnd b) 144 mnd		Geen verschil in maligniteiten	
Papp, Lancet 2008	II RCT	1230	psoriasis		Ustekinumab: Week 0 – 12 Echt placebocontroleerd, daarna alleen actieve behandeling (2 dosis) tot week 52				IN de 1 ^e 12 weken nauwelijks (cutane) maligniteiten	Niet conclusief vanwege studie design

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
EMEA Registratiedossier, adalimumab bij psoriasis	II	Placebo:503 Ada: 966	psoriasis		adalimumab		Placebo: 148 pt jr Ada: 294 pt jaar		Plac: 2 maligniteiten – 1,4 /100 ptjr Ada: 7 maligniteiten – 2,4 /100 ptjr	O
EMEA Registratiedossier, etanercept bij psoriasis	II	Placebo: 414 Eta:933	psoriasis						Placebo: 2 maligniteiten Eta 23 maligniteiten (waarvan 10 niet-cutaan)	Uiteindelijk hebben 1204 ptn tenminste 1 dosis etanercept gehad! Placebo incidentie niet goed te bepalen.
De Vries Drugs Safety 2008	III Cohort	147	IBD		IFX		Mediaan: 59 mnd		9 maligniteiten	
Biancone GUT 2006	II	IFX Geen IFX	Z.v. Crohn				Mediaan: 25 mnd		9 maligniteiten 7 maligniteiten (OR: 1,33 95% B.I.:0,46-3,84	
Colombel JCC 2008 (abstract) ENCORE	III	IFX: 1166 Geen IFX: 842	Z.v. Crohn		IFX Geen IFX		13,2 mnd (1506 pt jr) 12,7 mnd (1016ptjr)		In beide groepen < 1% hartfalen/maligniteiten/sterfte	IFX gebruik geen voorspeller
Lichtenstein DDW 2008 (abstract) TREAT	III	IFX:3396 Geen IFX: 2877	Z.v. Crohn				14184 ptjr 10391 ptjr		Incidentie van maligniteiten: IFX: 0,43 per 100 ptjr vs geen IFX: 0,56/ 100 ptjr (RR = 0,76,95% B.I. = 0,54–,07); Lymfomen: IFX 0,04 per 100 ptjr geen IFX 0,05 (RR = 0,74,95% B.I. 0,24–2,29).	

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/125057s114lbl.pdf>.

Table 1. Characteristics of Randomized Controlled Trials Included in the Meta-analysis

Source	No. of Randomized Participants	Disease Characteristics	Active Treatment Group (No. of Participants*)	Control Group (No. of Participants*)	Duration of Trial, wk
Maini et al. ² 2008	101	Active RA with inadequate response to methotrexate	Placebo + 1 mg/kg infliximab every 4 wk (14) Methotrexate + 1 mg/kg infliximab every 4 wk (15) Placebo + 3 mg/kg infliximab every 4 wk (15) Methotrexate + 3 mg/kg infliximab every 4 wk (14) Placebo + 10 mg/kg infliximab every 4 wk (14) Methotrexate + 10 mg/kg infliximab every 4 wk (15)	Placebo + methotrexate (14)	26 (Last dose at wk 14)
Lipsky et al. ³ 2000	428	Active RA with inadequate response to methotrexate	Methotrexate + 3 mg/kg infliximab every 8 wk (88)† Methotrexate + 3 mg/kg infliximab every 4 wk (86) Methotrexate + 10 mg/kg infliximab every 8 wk (87) Methotrexate + 10 mg/kg infliximab every 4 wk (81)	Methotrexate + placebo (86)†	54
Furst et al. ⁴ 2003	636	Active RA	Adalimumab, 40 mg every other wk + DMARD (318) Rescue arm after 12 wk	Placebo + DMARD (318) Rescue arm after 12 wk	24
Van de Putte et al. ⁵ 2003	284	Active RA with inadequate response to ≥ 1 DMARD	Adalimumab, 20 mg/wk (72) Adalimumab, 40 mg/wk (70) Adalimumab, 80 mg/wk (72)	Placebo (70)	12
Weinblatt et al. ¹¹ 2003	271	Active RA with inadequate response to methotrexate	Methotrexate + 20 mg adalimumab every other wk (63) Methotrexate + 40 mg adalimumab every other wk (62) Methotrexate + 80 mg adalimumab every other wk (73) Rescue arm after 16 wk	Methotrexate + placebo (62) Rescue arm after 16 wk	24
Keystone et al. ⁶ 2004	610	Active RA with inadequate response to methotrexate	Methotrexate + 20 mg adalimumab weekly (212) Methotrexate + 40 mg adalimumab every other wk (207) Rescue arm after 16 wk	Methotrexate + placebo (200) Rescue arm after 16 wk	52
St Clair et al. ⁷ 2004	1040	Active early RA <3 y (no previous methotrexate)	Methotrexate + 3 mg/kg infliximab every 8 wk (372)‡ Methotrexate + 6 mg/kg infliximab every 8 wk (377)‡	Methotrexate + placebo (201)‡	54
Van de Putte et al. ⁸ 2004	544	Active RA with inadequate response to ≥ 1 DMARD	Adalimumab, 20 mg every other wk (106) Adalimumab, 20 mg/wk (112) Adalimumab, 40 mg every other wk (113) Adalimumab, 40 mg/wk (103) Rescue arm after 8 wk	Placebo (110) Rescue arm after 8 wk	26
Weethovens et al. ⁹ 2004	1082	Active RA with inadequate response to methotrexate	Methotrexate + 3 mg/kg infliximab at wk 0, 2, 6, and 14 (360) Methotrexate + 10 mg/kg infliximab at wk 0, 2, 6, and 14 (361)	Methotrexate + placebo (361)	22

Abbreviations: DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; RA, rheumatoid arthritis.

*Numbers of participants who received at least 1 dose of the study drug are shown in parentheses.

†Two patients who were supposed to receive placebo inadvertently received an infliximab infusion and were included in an infliximab treatment arm for safety analysis.

‡Nine randomized patients did not receive at least 1 dose of the study drug.

Table 2. Summary of Malignancies in Randomized Controlled Trials*

Source	Anti-TNF-Treated Participants (n = 3493)			Controls (n = 1512)	
	Type of Malignancy Among Patients With ≥1 Malignancy	Dosage	Time of Diagnosis, wk	Type of Malignancy Among Patients With ≥1 Malignancy	Time of Diagnosis, wk
Maini et al, ² 2008	0			0	
Lipeky et al, ⁷ 2000	1 Lymphoma 1 Rectal carcinoma 1 Breast cancer 1 Malignant melanoma + squamous cell carcinoma 1 Basal cell carcinoma + recurrence	Infliximab, 10 mg every 4 wk Infliximab, 10 mg every 8 wk Infliximab, 10 mg every 4 wk Infliximab, 10 mg every 4 wk Infliximab, 10 mg every 8 wk	26 26 10 26 8	0	
Furst et al ⁶ 2003	1 Basal cell carcinoma† 1 Lymphoma (T cell) 1 Basal cell carcinoma† 1 Basal cell carcinoma† 1 Lymphoma (large B cell)†† 1 Lymphoma (large B cell)††	Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk	3 9 10 10 38 07	0	
Van de Putte et al, ¹⁰ 2003	0			0	
Weinblatt et al, ¹¹ 2003	1 GI adenocarcinoma	Adalimumab, 80 mg every other wk	18	0	
Keystone et al, ⁴ 2004	1 Seminoma 1 Basal cell carcinoma† 1 GI adenocarcinoma 1 Lymphoma (mixed B cell) 1 Basal cell carcinoma† 1 Basal cell carcinoma† 1 Squamous cell carcinoma† 1 Breast cancer 1 Lymphoma (B cell)†† 1 Lymphoma (Hodgkin)††† 1 Lymphoma (mixed B cell)††	Adalimumab, 20 mg weekly Adalimumab, 20 mg weekly Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 20 mg weekly Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg every other wk	8 8 14 21 22 27 28 43 67 88 114	1 Basal cell carcinoma	24
St Clair et al, ⁷ 2004	1 Leukemia 1 Endometrial cancer 1 Pancreatic cancer 1 GI adenocarcinoma	Infliximab, 6 mg every 4 wk Infliximab, 6 mg every 4 wk Infliximab, 6 mg every 4 wk Infliximab, 6 mg every 4 wk	52 3 15 45	0	
Van de Putte et al, ¹⁰ 2004	1 Cholangiocarcinoma 1 GI adenocarcinoma 1 Squamous cell carcinoma 1 Basal cell carcinoma 1 Lymphoma (mucosa-associated lymphoid tissue)††	Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 40 mg weekly Adalimumab, 40 mg every other wk Adalimumab, 20 mg every other wk NA	2 0 7 20 102	1 Basal cell carcinoma	6
Weethovens et al, ¹² 2004	1 Lung cancer 1 Lung cancer 1 Lymphoma	Infliximab, 10 mg every 8 wk Infliximab, 10 mg every 8 wk Infliximab, 3 mg every 8 wk	6 6 7	1 Renal cell carcinoma	6

Abbreviations: GI, gastrointestinal tract; NA, data not available; TNF, tumor necrosis factor.
 *Among participants who received at least 1 dose of the study drug.
 †Not reported in original publication; on file with US Food and Drug Administration (http://www.fda.gov/H1043321600_H1043321600hms/dockets/ac/03/briefing/2003b1_01_C_...H1103512158_H1103512188HUMRAJMedReview.pdf).
 ‡During follow-up, after actual trial period; not included in the meta-analysis.

Onderwerp UV 10: Vaccinaties en biologicals

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
(1) Elkayam et al, 2004	Gecontroleerd	16	11 RA +anti-TNF 5 SpA + anti-TNF 17 RA	Infliximab (3 mg/kg) of etanercept 2 x pw 25 mg	23-valente pneumococci vacc		1 maand	Gemiddelde antistof respons (GMC) Ontbreken seroprotectie (antistof <1 ug/ml)	GMC identiek, meer patiënten op anti-TNF blijven onbeschermd	
(2) Mease et al, 2004	Gecontroleerd	184	94 PsA + etanercept 90 PsA	Leeftijd 18-70 Active ziekte	23-valente pneumococci vacc		4 weken	Pneumovacc: 2-voudige en 4-voudige titer stijging in tenminste 2 van de 5 geteste serotypen	Geen effect anti-TNF op respons	Etanercept
(3) Fomin et al, 2006	Gecontroleerd	82	22 RA + infliximab 5 RA + etanercept	3 maand stabiele medicatie	Influenza vaccinatie	30 gezonde controles (HC)	6 weken	4-voudige titerstijging of seroprotectie (≥ 40) GMT	Geen effect anti-TNF op respons	
(4) Kapetanovic et al, 2006	Gecontroleerd	149	50 RA MTX +anti-TNF 62 RA anti-TNF 37 RA MTX	Patiënten op anti-TNF	23-valente pneumococci vacc	47 gezonde controles (HC)	4-6 weken	Respons: 2-voudige titer stijging (2 serotypen getest)	Anti-TNF alleen hogere respons dan anti-TNF+MTX en MTX alleen	Etanercept en infliximab
(5) Kapetanovic et al, 2007	Gecontroleerd	149	50 RA MTX +anti-TNF 62 RA anti-TNF 37 RA MTX	Patiënten op anti-TNF	Influenza vaccinatie	18 gezonde controles (HC)	4-6 weken	GMT seroprotectie (≥ 40)	Lagere respons in patiënten met TNF alleen of met MTX + TNF	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
(6) Kaime et al, 2007	RCT	208	99 RA + adalimumab 109 RA	> 20 jaar; laatste anti-TNF > 2 mnd voor studie Excl: < 3 mnd influenza of pneumococcon inf, vaccinatie < 3mnd, influenza vacc. < 6 mnd, pneumococcon vacc. < 6jr	Influenza en 23-valente pneumococcon vacc 1 week na gift adalimumab of placebo. Ada ook op dag 15 en 29		4 weken	Respons: Pneumovacc: 2-voudige titer stijging in tenminste 3 van de 5 geteste serotypen Influenzavacc: 4-voudige titer stijging in tenminste 2 van de 3 stammen	Geen verschil in effectiviteit voor beide vaccinaties	
(7) Visvanathan et al, 2007	Gecontroleerd	70	RA + MTX	ASPIRE studie Excl: actieve infectie en vaccinatie binnen 5 jr	23-valente pneumococcon vacc in 56 patiënten met anti-TNF (20 3 mg/kg IFX, 36 5 mg/kg IFX), 14 zonder		4 weken	Respons: 2-voudige titer stijging in tenminste 6 van de 12 geteste serotypen	Geen verschil door gebruik infliximab	
(8) Gelinck et al, 2008	Gecontroleerd	112	79 RA 4 JIA 2 Still 14 PsA 1 SpA 21 Crohn 1 IBD	> 18 jaar Anti-TNF voor reumatische of inflammatoire darmziekte	Influenza vaccinatie 64 patiënten met anti-TNF, 48 zonder	18 gezonde controles (HC)	4 weken	GMT Seroprotectie (≥ 40)	GMT verlaagd in anti-TNF tov niet-TNF en HC Seroprotectie gelijk	
(10) Gelinck et al, 2007	Gecontroleerd	23	4 RA met RTX 19 RA met anti-TNF	Onbekend	Influenza vaccinatie	20 gezonde controles (HC)	4 weken	GMT	Significant verlaagde GMT in RTX tov anti-TNF en HC Anti-TNF niet verlaagd	Vaccinatie op dag 84 na RTX bij minimale B-cel reconstitutie
(11) Oren et al, 2008	Gecontroleerd	43	14 RA + RTX 29 RA	RTX behandeling	Influenza vaccinatie	21 gezonde controles (HC)	4 weken	GMT respons tegen elk van de 3 serotypes	Verminderde respons in RTX groep	RTX behandeling tot 18 maanden voor vaccinatie

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
(12) (abstract) Van Assen et al, 2009	Gecontroleerd	43	23 RA met RTX 20 met MTX 29 HC	Onbekend	Influenza vaccinatie		4 weken	Seroprotectie (>40)	Geen respons op vaccinatie in eerste 2 maanden na RTX, partiel herstel na 6-10 maanden	
(13) (abstract) Tsuru et al, 2008	Gecontroleerd	38	28 RA 10 Catelaman 15 RA met anti-IL6 24 RA op DMARD	Onbekend	Influenza vaccinatie		12 weken, HAR elke 4 weken	Seroprotectie (>40)	Geen verschil tussen groepen in bereiken beschermende titer	

Appendix 4 Belangenverklaringen

Verklaring omtrent mogelijke belangenverstrengeling en embargo met betrekking tot de richtlijn 'Biologicals'

Werkgroeplid in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhield met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp

<i>Werkgroeplid</i>	<i>Belangen afgelopen vijf jaar en/ of gedurende looptijd van het project ja / nee</i>	<i>Zo ja, welke</i>	<i>Activiteit</i>	<i>Vergoeding</i>
A. van Bodegraven	Ja	MSD (voorheen Schering Plough) Centocor Abbott Gastrostart (NVGE) VWS (FES-gelden) Tramedico ZonMW (Horizon)	Scholing verzorgen Onderzoeksondersteuning Congresreis Consultancy Faciliteren van St. ter bevordering van IBD-onderwijs, en -onderzoek Nurse-care ondersteuning Scholing verzorgen Scholing verzorgen Onderzoeksondersteuning Congresreis Consultancy Faciliteren van St. ter bevordering van IBD-onderwijs, en -onderzoek Studieondersteuning Opzet Parelsnoerinitiatief Ondersteuning Congres Onderzoeksondersteuning microbiële test	Ja Ja Ja Ja Ja Ja Ja Ja Afgewezen Ja Ja Ja Ja Ja Ja Ja
D. Baeten	ja	Wyeth Abbott BMS KCB Wyeth	Adviesraad Adviesraad Adviesraad Adviesraad Nascholing	Ja Ja Ja Ja Ja
E.P. Prens	ja	Wyeth Abbott Janssen-Cilag Schering Plough	Nascholing/onderzoek Nascholing/onderzoek Nascholing Nascholing	Ja Ja Ja Ja
G. Geven	nee			

H. Bijlsma	ja	Abbott Amgen Bristol-Myers Squibb Merck Sharp & Dohm Novartis Pfizer Roche Schering Plough UCB Pharma Wyeth	Cons./Nascholing/Onderz. Nascholing Cons./Nascholing/Onderz. Nascholing Consultatie Cons./Nascholing/Onderz. Cons./Nascholing/Onderz. Cons./Nascholing/Onderz. Consultatie/Onderzoek Cons./Nascholing/Onderz.	Ja Ja Ja Ja Ja Ja Ja Ja Ja
M. Bijl	ja	Solvay Farmaceuticals Roche Farma Novartis Pharma	Ondersteuning onderzoek Ondersteuning onderzoek Ondersteuning onderzoek	Ja Ja Ja
M. Scholte-Voshaar	nee			
M. Drent	nee			
M. van de Laar	ja	Wyeth Abbott Schering Plough Roche MSD Pfizer	Research grant / advies Research / advies Research / advies Research / advies Advies Advies	Ja Ja Ja Ja Ja Ja
M. Nurmohamed	ja	Boehringer Ingelheim MSD Abbott Roche BMS Pfizer UCB Wyeth Schering-Plough	Nascholing Nascholing/ondersteuning Nascholing/ondersteuning Nascholing/ondersteuning Nascholing/ondersteuning Nascholing Advisering Nascholing/ondersteuning Nascholing/advisering/ ondersteuning	Ja Ja Ja Ja Ja Ja Ja Ja Ja Ja
P.L.A. van Daele	ja	Abbott	Nascholing	Ja
R. Landewé	ja	Abbott Schering Plough Wyeth Roche UCB BMS	Cons. /lezing/grants/adboards Cons. /lezing/grants/adboards Cons. /lezing/grants/adboards Cons. /lezing/grants/adboards Cons. /lezing/grants/adboards Cons. /lezing/grants/adboards	Ja Ja Ja Ja Ja Ja
T. Jansen	ja	BMS Abbott Roche Roche	Lecturefee Compensatiefee Fee adviesraad Lecture fee	Ja Ja Ja Ja
W. Lems	ja	Abbott Schering-Plough Roche KCB BMS	Adviesraad Adviesraad Adviesraad Adviesraad Adviesraad	Ja Ja Ja Ja Ja

Appendix 5 Behorende bij uitgangsvraag 2

Hoe word ik een effectieve consument van de gezondheidszorg: medicijnen

Zorg dat je het volgende weet over je medicijnen:

- De stofnaam (generieke naam) en merknaam
- De indicatie voor je gebruik van dit medicijn
- De dosis van het medicijn
- De frequentie van innemen van het medicijn
- Het tijdstip(pen) waarop je het medicijn moet toedienen
- Zijn er interacties van het medicijn met andere medicijnen die je gebruikt?
- Hoe moet je het medicijn gebruiken / toedienen?
- Zijn er zaken die je moet vermijden als je dit medicijn gebruikt?
- Hoe lang moet je dit medicijn gebruiken?
- De houdbaarheid van het medicijn
- Hoe moet je het medicijn bewaren?
- De belangrijkste risico's en bijwerkingen van het medicijn
- Mogelijkheden om de bijwerkingen te voorkomen
- Welke bijwerkingen moeten worden gemeld?
- Bij welke bijwerkingen moet je direct contact opnemen met een arts?
- Wanneer kun je effect verwachten?
- Welk effect kun je verwachten?
- Hoe ga je om met een gemiste dosis?
- Hoe vul je de medicijnen aan?
- Wanneer vraag je om aanvulling?
- Waar vind je meer informatie over dit medicijn?
- Hoe ga je veilig om met dit medicijn?
- Zijn er (niet-medicamenteuze) alternatieven voor dit medicijn?
- Overtuig je van de exacte gebruikersinstructie en overtuig je dat deze overeenkomt met de bijsluiter. Indien dit niet het geval is, overleg met de voorschrijver/apotheek

Zorg dat je op de hoogte bent van de mogelijke bijwerkingen voordat je het medicijn inneemt.

- Bij een nieuw voorschrift voor een medicijn vraag naar mogelijke interactie met andere geneesmiddelen, voedsel, etc
- Neem de laagst mogelijke effectieve dosis
- Neem geneesmiddelen in met een vol glas water tenzij anders aangegeven
- Medicijnen nooit breken, verpulveren of oplossen tenzij dit nadrukkelijk is aangegeven
- Neem medicijnen altijd in met goed licht en goed zicht zodat je het etiket kunt controleren

- Gebruik bij vloeistoffen altijd de officiële meetmethoden
- Neem het medicijn op de juiste tijd en in de correcte dosis in
- Als je moeite hebt met het correct gebruik van het medicijn, vraag dan een hulpverlener om hulp
- Gebruik geen geneesmiddelen die overtijd zijn of een verdachte indruk maken
- Als je medicijnen er anders uitzien dan bij de vorige levering, overleg dan met je apotheker
- Gebruik geen medicijnen van een ander
- Bewaar medicijnen in de originele verpakking
- Bewaar medicijnen volgens voorschrift
- Wat moet je doen als je op reis ga (document voor de douane, etc)?
- Overleg met je behandelend arts indien er vaccinaties nodig zijn
- Zijn er speciale maatregelen nodig (temperatuur vervoer Humira, etc)?
- Hoe moet je handelen bij ziekte, griep, koorts, etc?
- Als je reist (vliegt), bewaar de medicijnen in de originele verpakking en denk aan het bewaarvoorschrift
- Laat medicijnen niet achter in een warme omgeving (bijvoorbeeld in de auto)
- Bewaar medicijnen op een veilige plaats (onbereikbaar voor kinderen)
- Informeer je hulpverlener over zwangerschapswens, (mogelijke) zwangerschap of borstvoeding
- Let tijdens ziekenhuisopnamen of wanneer anderen je medicijnen verzorgen goed op wat je gebruikt. Informeer desnoods extra.
- Als je een allergische reactie of bijwerking vermoedt, zoek hulp en informeer je voorschrijver

Voor patiënten beslissing bepalende punten

Uitgangspunten:

- De combinatie van een biological met methotrexaat is effectiever dan monotherapie met methotrexaat of een monotherapie met een biological (medium level of evidence)
- Er is onvoldoende bewijs dat een combinatie van biologicals effectiever is dan een monotherapie met een biological
 - o Zowel biologicals als methotrexaat verhogen het risico op ernstige infecties (2-4% van biological gebruikers/jaar ontwikkelt een ernstige infectie).
 - o TNF α -blokkers verhogen het risico op tuberculose (reactivatie latente TBC), goede screening voor het gebruik dan anti-TNF α is daarom noodzakelijk
- Tussen de TNF α -blokkers zijn in het algemeen geen verschillen ten aanzien van effect en veiligheid
 - o Subcutaan toegediende biologicals kunnen injectiesite reacties veroorzaken; anakinra veroorzaakt deze vaker dan TNF α -blokkers
 - o IV-biologicals kunnen milde infusiereacties veroorzaken (tot 50%); bij 2% zijn deze aanleiding tot het staken van de behandeling. In dat geval kan de inlooptijd aangepast worden en vooraf medicatie gegeven worden (protocol)

- IV-biologicals kunnen levensbedreigende infusiereacties veroorzaken. Er zijn onvoldoende data beschikbaar om het lage risico exact uit te drukken
- Een combinatie van biologicals leidt tot toename van infecties

Overzicht van stofnaam, merknaam, toedieningsvorm en frequentie van biologicals voor immuungemedieerde auto-inflammatoire ziekten

Stofnaam	Merknaam	Toedieningsvorm/frequentie
Adalimumab	Humira®	SC / 2 weken
Etanercept	Enbrel®	SC / 1-2 week
Infliximab	Remicade®	IV / 8 weken
Abatacept	Orencia®	IV / 4 weken
Anakinra	Kineret®	SC / dag
Rituximab	Mabthera®	IV / afhankelijk van ziekte activiteit 9-12 maanden
Tocilizumab	Roactemra®	IV / 4 weken
Ustekinumab	Stelara®	SC/ 12 weken

Appendix 6 Behorende bij uitgangsvraag 6

Reumatoïde artritis & maligniteiten; biological ten opzichte van niet met biological behandelde RA (a) en de algemene bevolking of artrose (b)

	Maligniteiten overall	Lymfomen	Non-melanoma huidtumoren
TNF-blokkers	a) OR: 3,3 (1,2- 9,1) (Bongartz 2005) a) SIR < 65 jr 0,9 (0,6-1,3) ≥ 65 jr: 1,3 (0,7-1,9) (Fleischmann) a) SIR 0,71 (Bombardieri 2007)	a) RR: 1,4 (0,8-2,1) b) RR: 2,7 (1,8-4,1) (Askling 2009) b) SIR: 3,2 (1,8-5,3) (Schiff 2006) b) SIR: 2,1 (1,2-3,8) (Askling 2005)	b) HR aTNF: 1,2 (p=0,09) HR aTNF/MTX : 2,0 (p=0,001) (Chakravarty,2005)
Anakinra	b) SIR: 0,8 (0,5-1,32) (Fleischmann 2006)		
Abatacept	a) 3,5% vs 3,5% i) (Weinblatt) a) 1,4 % vs 1,1% (Sibilia 2007) a) SIR: 0,7 (0,4 – 1,3) (Simon 2009)		

i) Inclusief benigne tumoren

Psoriasis & maligniteiten; biological ten opzichte van niet met biological behandelde psoriasis (a) en de algemene bevolking (b)

	Maligniteiten overall	Lymfomen	Non-melanoma huidtumoren	ref
TNF-blokkers			a)SIR (laag zonlicht):2,1 (1,3-3,2) a)SIR (hoog zonlicht): 5,0 (3,0-7,7) (Gottlieb 2008)	

IBD & maligniteiten ten opzichte van niet met biological behandelde IBD (a) en de algemene bevolking (b)

	Maligniteiten overall	Lymfomen	Non-melanoma huidtumoren
TNF-blokkers	a) RR 0,8 (0,5 – 1,1) (Lichtenstein 2008)	a) RR 0,7 (0,2 - 2,3) (Lichtenstein 2008) a) SIR 1,7 (0,5-7,1) b) SIR 3,2 (1,5-6,9) (Siegel 2009) i)	a) OR: 2,1 (1,1 – 4,5) (Long 2009)

i) Ziekte van Crohn

Appendix 7 Afkortingenlijst

ACR = American College of Rheumatology
AGREE = Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AS = Ankyloserende Spondylitis
ASAS groep = Assessment of spondyloarthritis international society
CBO = Centraal Begeleidingsorgaan
CHOP = cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), Oncovin (vincristine), and prednisone/prednisolone
CI = confidence interval
CRP waarden = C-reactief proteïne
DANBIO register = a nationwide registry of biological therapies in Denmark
DAS = Disease Activity Score
DMARDs = Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
DTP = difterie, tetanus en polio
EBRO = Evidence Based Richtlijnontwikkeling
ECCO = European Crohn's and Colitis Organisation
EMA = European Medicines Agency
EULAR = European League Against Rheumatism
FDA = Food and Drug Administration
GGD = Gemeentelijke Gezondheidsdienst.
HACA = humane anti-chimere antistoffen
HBV = hepatitis B
HBC = hepatitis C
HDL = High-density lipoproteïne
HIV = Human Immunodeficiency Virus
IBD = Inflammatory Bowel Disease
IgG1 = Immunoglobulin G 1
IL-1 = Interleukine-1
IL-1 α = interleukine-1 α
IL-1RI = interleukine-1-receptor
IMID = Immune Mediated Inflammatory Disorders
JIA = juveniele idiopathische artritis
LCR = landelijk coördinatiecentrum reizigersadvisering
LDL = Low density lipoproteïnes
mIL-6R = membraangebonden IL-6 receptoren
MTX = Methotrexaat
NBD = National Data Bank for Rheumatic diseases
NGMDL = Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen
NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence
NIV = Nederlandsche Internisten Vereniging
NVALT = Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

NVDV = Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
NVR = Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
NYHA = New York Heart Association
OR = Odds Ratio
OTIS = Organisation of Teratology Information Services
PMS = Premenstrual Syndrome
RA = Reumatoïde Artritis
RCT = randomized control trial
RIVM = Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu
RR = Relatief Risico
SA = Spondylitis Ankylopoietica
SKMS = Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
sIL-6R = oplosbare IL-6 receptoren
SIR = Standardized Incidence Ratio
TBC = Tuberculose
TCZ = Tocilizumab
TNF α -blokkers = Tumor Necrosis Factor- α
VATER-syndroom = vertebrale afwijkingen, anaalatresie, tracheo-oesofageale fistel,
oesofagusatresie en renale alsook radiusafwijkingen
WGBO = Wet op de Geneeskundige Behandel Overeenkomst