

# Afbouw TNF-alfaremmers in de dagelijkse klinische praktijk bij reumatologie

C. Lau <sup>ab</sup>, N. van Rein <sup>a</sup>, C.F. Allaart <sup>c</sup> en J. Zwaveling <sup>\*\*</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

<sup>b</sup> Afdeling Ziekenhuisapotheek, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht.

<sup>c</sup> Afdeling Reumatologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

\* Correspondentie: j.zwaveling@lumc.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Lau C, van Rein N, Allaart CF, Zwaveling J. Afbouw TNF-alfaremmers in de dagelijks klinische praktijk bij reumatologie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:a1660.

## Kernpunten

- Verstrekingsgegevens kunnen inzicht geven over hoe er in de klinische praktijk wordt afgebouwd met TNF-alfaremmers.
- In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) wordt bij 20% van alle reumatologische patiënten een subcutane TNF-alfaremmers afgebouwd.
- Het percentage afbouwers lijkt niet geassocieerd te zijn met het type reumatologische aandoening.
- Na één verstrekingsperiode lijkt 53% van de pogingen tot afbouw niet doorgezet te worden.

## Inleiding

TNF-alfaremmers zoals adalimumab en etanercept hebben in de afgelopen jaren een belangrijkere rol ingenomen bij de behandeling van diverse aandoeningen, waaronder de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, maar ook bij reumatoïde artritis (RA) en andere reumatologische aandoeningen. Dit komt omdat ze mogelijk vaker en sneller dan conventionele antireumatische middelen verlichting van klachten geven [1] en bij de meeste reumatologische aandoeningen ook het ontstaan van schade voorkomen. De kosten van deze geneesmiddelen zijn echter hoog: meer dan € 10.000 per jaar per patiënt, afhankelijk van lokale prijsafspraken [2].

Artsen vinden dat, in navolging van Van Herwaarden et al. [3], het *good clinical practice* is om TNF-alfaremmers af te bouwen. Dit wordt ondersteund door een kosten-effectiviteitsanalyse van de *Dose REDuction Strategy of Subcutaneous TNF inhibitors* (DRESS)-studie die laat

## ABSTRACT

*Dose tapering of TNF-alpha inhibitors in clinical daily practice based on pharmacy dispensing data*

### OBJECTIVE

To analyse the clinical daily practice of dose tapering of subcutaneous TNF-alpha inhibitors in patients of the Department of Rheumatology of the Leiden University Medical Centre (LUMC).

### DESIGN AND METHODS

Dispensing data of the outpatient pharmacy of the LUMC from 2012-2015 were extracted. Patients of the Department of Rheumatology receiving a subcutaneous TNF-alpha inhibitor at stable dose (range 80-120%) during at least six months were included. Dose tapering was defined as receiving a dose reduction of at least 30% compared to the last stable dose after two subsequent prescriptions or as dispensing only one prescription of the TNF-alpha inhibitor over minimally 200 days.

### RESULTS

Dispensing data of 235 patients were available: 66% were diagnosed with rheumatoid arthritis, and 59% of the patients were treated with etanercept. No data were available about previous or current disease activity or concomitant treatment. Of 235 patients, 46 (20%) matched the definition of receiving a dose reduction in TNF-alpha inhibitor based on dispensing data. Remarkably, 53% of all attempts to taper a TNF-alpha inhibitor seemed not successfully continued. Compared to patients who used etanercept, patients who used adalimumab were 1.4 times more likely (95% confidence interval [95% CI] = 0.8-2.4) to receive a dose reduction and 3.4 times more likely (95% CI = 1.7-6.8) to receive a dose increment. The type of rheumatic diagnosis was not associated with the frequency of dose reduction.

### CONCLUSION

This study shows that dispensing data can be a useful source to analyse dose tapering of TNF-alpha inhibitors in daily clinical practice. However, factors that contribute to dose reduction or dose tapering could not be directly analysed.

zien dat ruim € 8000 per patiënt per jaar bespaard kan worden door TNF-alfaremmers actief af te bouwen op geleide van de ziekteactiviteit [4]. Het Leidse Behandel Strategieën (BeSt)-onderzoek heeft als eerste aange-

toond dat bij patiënten met RA, bij wie tijdens gebruik van TNF-alfaremmers infliximab de ziekte langdurig onderdrukt was, dit middel vaak kon worden afgebouwd [5].

Stoppen van TNF-alfaremmers heeft als keerzijde dat opvlamming van de ziekte kan optreden. Dit was in de BeSt-studie bij bijna de helft van de patiënten het geval. Bij hen moest infliximab weer hervat worden [6]. In een landelijk gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met RA die in langdurige klinische remissie waren, werd gezien dat het stoppen van TNF-alfaremmers was geassocieerd met meer ziekenhuisopnames [7]. In een andere studie zag men dat patiënten na afbouw van TNF-alfaremmers een grotere kans op opvlamming hadden dan de patiënten die het gebruik van een TNF-alfaremmers ongewijzigd continuëerden. Dit had geen invloed op de gewrichtsschade [8]. In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten die behandeld werden met etanercept bleek de meerderheid van de patiënten de eerder behaalde klinische remissie te verliezen na het stoppen van etanercept [9].

In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) bestaat de patiëntenpopulatie die TNF-alfaremmers gebruikt voor het grootste deel uit RA-patiënten. Op de polikliniek reumatologie van het LUMC proberen reumatologen TNF-alfaremmers af te bouwen bij patiënten die in langdurige klinische remissie zijn. Om te onderzoeken hoe het afbouwbeleid zich vertaalt naar de klinische praktijk, werd een databaseonderzoek verricht op basis van verstrekingsgegevens in de gehele patiëntenpopulatie die subcutane TNF-alfaremmers gebruikte.

## Methoden

### Onderzoekopzet

Dit onderzoek betrof een retrospectief databaseonderzoek op basis van verstrekingsgegevens van de poliklinische apotheek van het LUMC. Subcutane TNF-alfaremmers worden voor maximaal drie maanden verstrekt op basis van het meest recente recept van een patiënt. Deze verstrekingsgegevens werden gebruikt om de hoogte van de dosering van een individuele patiënt gedurende een bepaalde periode te bepalen.

### Uitkomsten

De primaire uitkomst van de studie was het percentage reumatologische patiënten in het LUMC met dosisreductie van subcutane TNF-alfaremmers, die eerder gedurende ten minste zes maanden stabiel ingesteld waren. Secundaire uitkomsten waren:

- de hoogte van de dosis TNF-alfaremmers na het afbouwen;
- het percentage patiënten dat ondanks een stabiele periode van zes maanden een hogere dosering TNF-alfaremmers kreeg.

### Patiëntselectie en *defined daily dose*

Uit de verstrekingsgegevens van 2012-2015 van

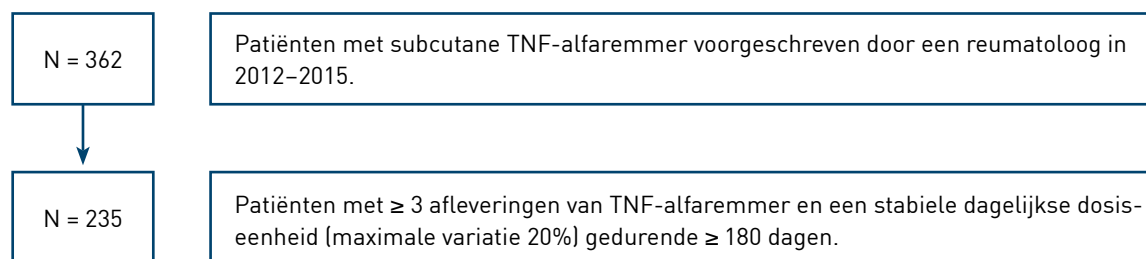
de poliklinische apotheek van het LUMC werden alle patiënten geselecteerd die subcutane TNF-alfaremmers kregen voorgeschreven door reumatologen. Een aanvullend inclusiecriteria was dat de patiënten stabiel waren ingesteld gedurende minimaal zes maanden, gedefinieerd als een maximale variatie in de dosis van 80-120%. De gemiddelde dagelijkse dosis werd berekend door de verstrekte eenheden TNF-alfaremmers te delen door de tijdsperiode tussen twee afleveringen. Bij de selectie werd geen rekening gehouden met ziekteactiviteit.

De hoogte van de dagelijkse dosis werd vergeleken met de *defined daily dose* (DDD) van de WHO: adalimumab 2,9 mg, certolizumab pegol 14 mg, etanercept 7 mg, golimumab 1,66 mg [10]. Door afronding wijken deze

**Tabel 1**    **Overzicht patiëntkarakteristieken**

Patiënten	235	(100%)
Vrouw	141	(60,0%)
Leeftijd	53,7	(14,7)
Indicatie		
• reumatoïde artritis	154	(65,5%)
• spondylitis ankylopoetica	51	(21,7%)
• artritis psoriatica	21	(8,9%)
• juveniele idiopathische artritis	6	(2,6%)
• overig	3	(1,3%)
Subcutane TNF-alfaremmers		
• adalimumab	70	(29,8%)
dosis, mg/dag	2,64	(0,92)
% DDD	91,0	(31,7%)
dagen op stabiele dosis	443	(195)
• certolizumab pegol	16	(6,8%)
dosis, mg/dag	12,45	(2,25)
% DDD	88,9	(16,1%)
dagen op stabiele dosis	341	(143)
• etanercept	138	(58,7%)
dosis, mg/dag	6,07	(1,72)
% DDD	86,7	(24,6%)
dagen op stabiele dosis	365	(162)
• golimumab	11	(4,7%)
dosis, mg/dag	1,96	(0,78)
% DDD	118,1	(47,0%)
dagen op stabiele dosis	470	(255)
Switchers	2	(0,8%)

Continue variabelen weergegeven als gemiddelde (standaarddeviatie), categorische variabelen weergegeven als n (%). Dosis: de laatste dagelijkse dosiseenheid die patiënt kreeg in de stabiele fase. % DDD: dosis als percentage van de *defined daily dose* voorafgaand aan dosiswijziging. Dagen op stabiele dosis: aantal dagen dat patiënt een stabiele dosis kreeg voorafgaand aan dosiswijziging. Switchers: patiënten die meerdere stabiele perioden ( $\geq 180$  dagen) hadden met verschillende subcutane TNF-alfaremmers.

**Figuur 1 Flowchart**

DDD's iets af van de adviesdoseringen: adalimumab 40 mg/twee weken, certolizumab pegol 100 mg/week, etanercept 50 mg/week en golimumab 50 mg/maand.

### Statistische analyse

Van de patiënten die gedurende minstens zes maanden stabiel ingesteld waren op een subcutane TNF-alfaremmers werd het percentage patiënten bepaald dat werd afgebouwd. Afbouwen werd gedefinieerd als een dosisreductie van 30% of meer bij twee achtereenvolgende verstrekkingen ten opzichte van de laatste stabiele dosis of indien er gedurende 200 dagen slechts één verstrekking is geweest, wat werd geduid als een tijdelijke of definitieve stop van het geneesmiddel. Opbouwen werd gedefinieerd als een dosisverhoging van 30% of meer bij twee achtereenvolgende verstrekkingen ten opzichte van de meest recente stabiele dosis. Bij patiënten die gedurende de inclusieperiode geswitcht waren van subcutane TNF-alfaremmers werden de gegevens van het laatste voorgeschreven geneesmiddel geanalyseerd. Bij patiënten met meerdere stabiele aaneengesloten perioden van 180 dagen op dezelfde TNF-alfaremmers werd de eerste periode geanalyseerd. Relatieve risico's met 95%-betrouwbaarheidsintervallen (95%-BI) werden berekend waarbij de aantallen afbouwers en opbouwers van adalimumab werden vergeleken met die van etanercept. De patiënten die golimumab en certolizumab pegol gebruikten werden in deze analyse buiten beschouwing gelaten vanwege te kleine aantallen. Tevens is geanalyseerd of de indicatie van invloed was op het percentage patiënten bij wie werd afgebouwd. Hiervoor werden RA-patiënten en patiënten met niet-RA-indicaties met elkaar vergeleken. Alle niet-RA-indicaties werden samengevoegd vanwege onvoldoende *power* voor de analyse van de individuele indicaties.

### Resultaten

235 patiënten werden in dit onderzoek geïnccludeerd (figuur 1 en tabel 1). De patiëntenkarakteristieken van deze groep waren vergelijkbaar met de karakteristieken van eerdere studies [1,3,6]. Per patiënt werd de gemiddelde dosering per dag berekend door de verstrekte eenheden TNF-alfaremmers te delen door de tijdsperiode tussen twee

verstrekkingen. In het LUMC is de gemiddelde stabiele dosis van etanercept, adalimumab en certolizumab pegol ongeveer 90% van de DDD. 50,2% (118/235) van de patiënten had een lagere dosis dan de DDD voorafgaand aan het afbouwen (tabel 1).

Het aantal patiënten dat opbouwde en afbouwde is uitgesplitst per TNF-alfaremmers (tabel 2) en per indicatie (tabel 3). Het totale percentage patiënten met dosisreductie (19,6%) is groter dan het percentage patiënten bij wie de dosis werd opgehoogd (14,5%). Patiënten die adalimumab gebruikten, bouwden 1,4 maal (95%-BI = 0,8-2,4) zo vaak af en 3,4 maal (95%-BI = 1,7-6,8) zo vaak op als patiënten die etanercept gebruikten (tabel 2).

Na afbouwen is de gemiddelde dagdosis bij de afbouwers ongeveer gehalveerd (47,3%). Bij uitsplitsing op indicatie bleek dat de afbouwpercentages tussen enerzijds RA en anderzijds de overige reumatologische aandoeningen, waaronder spondylitis ankylopoetica (SpA) en artritis psoriatica (AP), statistisch niet verschilden (tabel 3).

Opvallend is dat van de patiënten die tijdelijk een dosisverlaging kregen bij 53% (52/98) de dosis na één periode weer werd verhoogd (figuur 2, aangeven als 'poging tot afbouwen'). Ten slotte werd waargenomen dat in de patiëntengroep met een uitgangsdosis van DDD  $\geq 80\%$  de dosis 4,5 maal (95%-BI = 1,7-12,2) vaker werd verlaagd dan bij de patiëntengroep met een uitgangsdosis van DDD  $< 80\%$ . Omgekeerd werd de dosis 8,9 maal (95%-BI = 4,1-19,5) vaker verhoogd in de patiëntengroep met een uitgangsdosis van DDD  $< 80\%$ .

### Beschouwing

In dit retrospectieve databaseonderzoek is met behulp van verstrekkinggegevens van alle subcutane TNF-alfaremmers onderzocht of patiënten van de afdeling reumatologie in het LUMC deze middelen afbouwen in de dagelijkse klinische praktijk. De verstrekkinggegevens geven aan dat gemiddeld lager wordt gedoseerd dan de DDD en dat bij 20% van de patiënten werd afgebouwd tot gemiddeld ongeveer de helft van de oorspronkelijke dosering. Het percentage patiënten dat afbouwt ligt lager dan in de actieve afbouwgroep van de DRESS-studie (63%), maar hoger dan in de DRESS-controlegroep (15%) [3,4].

Het lagere percentage patiënten bij wie wordt afgebouwd in dit onderzoek ten opzichte van de literatuur is waarschijnlijk een gevolg van de inclusie van alle patiënten, dus ook patiënten bij wie de dosis al afgebouwd was naar een stabiele lagere dosis. In de dagelijkse praktijk kan in overleg met de patiënt besloten worden om af te zien van afbouwen of stoppen van een TNF-alfaremmers vanwege bijvoorbeeld het risico op een opvlamming. Dat pogingen om af te bouwen niet altijd slagen, wordt in deze studie weergegeven door het hoge percentage ‘poging tot afbouwen’. Na één verstrekkingsperiode lijkt 53% van de pogingen tot afbouw niet doorgezet te worden. Deze observatie past ook bij de resultaten van de DOSERA-studie, waarbij ongeveer de helft van de patiënten met een lagere dosering etanercept binnen 48 weken een opvlamming kreeg en de afbouw van de dosering niet kon doorzetten [11]. Aan de andere kant

kan een ‘poging tot afbouwen’ ook betrekking hebben op een periode waarbij in verband met een bijkomend medisch probleem of vakantie het gebruik van de TNF-alfaremmers wordt opgeschort.

In tegenstelling tot eerdere onderzoeken naar de afbouw van TNF-alfaremmers beperkte het huidige onderzoek zich niet slechts tot patiënten met een lage ziekteactiviteit. Een beperking van ons onderzoek is dat er geen informatie over ziekteactiviteit vóór en na dosisvariaties, noch over gebruik van alternatieve medicatie of comediatie tijdens of voor de observatieperiode is. Er is geen rekening gehouden met een stop van TNF-alfaremmers vanwege bijvoorbeeld een operatie of infectie. Hierdoor is de reden voor het afbouwen en het niet slagen hiervan onbekend. Het aantal patiënten dat in dosis omhoog is gegaan (14,5%) suggereert dat

**Tabel 2** Overzicht patiënten bij wie werd afgebouwd of opgebouwd op een TNF-alfaremmers, uitgesplitst per middel

	<b>Adalimumab n = 70</b>	<b>Certolizumab pegol, n = 16</b>	<b>Etanercept n = 138</b>	<b>Golimumab n = 11</b>	<b>Totaal N = 235</b>
Patiënten afgebouwd	18 [25,7%]	2 [12,5%]	25 [18,1%]	1 [9,1%]	46 [19,6%]
• Duur stabiel vóór afbouwen, dagen	399 [39]	380 [134]	349 [28]	262	368 [22]
• Dosis na afbouwen, %	41,7 [3,7%]	56,0 [5,0%]	51,2 [2,8%]	37,0	47,3 [2,2%]
• Patiënten gestopt	2 [2,9%]	1 [6,3%]	8 [5,8%]	0 [0,0%]	11 [4,7%]
Patiënten opgebouwd	19 [27,1%]	1 [6,3%]	11 [8,0%]	3 [27,3%]	34 [14,5%]
• Duur stabiel vóór opbouwen, dagen	483 [51]	224	334 [43]	403 [46]	420 [34]
• Dosis na opbouwen, %	280,5 [37,7%]	165,0	204,0 [23,2%]	418,7 [203,1%]	264,6 [4,9%]
• Patiënten gestopt	2 [2,9%]	0 [0,0%]	2 [1,5%]	2 [18,2%]	6 [2,6%]

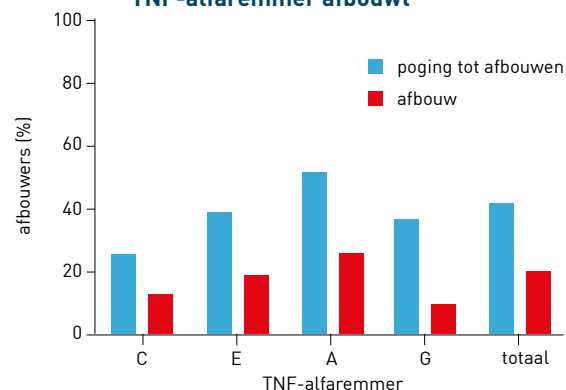
Continue variabelen weergegeven als gemiddelde (SEM), categorische variabelen weergegeven als n (%).

**Tabel 3** Overzicht patiënten bij wie werd afgebouwd of opgebouwd op een TNF-alfaremmers, uitgesplitst per indicatie

	<b>RA n = 154</b>	<b>SpA, AP, JIA en overig n = 81</b>	<b>Totaal N = 235</b>
Patiënten afgebouwd	26 [16,9%]	20 [24,7%]	46 [19,6%]
• Duur stabiel vóór afbouwen, dagen	363 [28]	375 [37]	368 [22]
• Dosis na afbouwen, %	49,1 [2,7%]	45,1 [3,6%]	47,3 [2,2%]
• Patiënten gestopt	8 [5,2%]	3 [3,7%]	11 [4,7%]
Patiënten opgebouwd	19 [12,3%]	15 [18,5%]	34 [14,5%]
• Duur stabiel vóór opbouwen, dagen	434 [51]	404 [43]	420 [34]
• Dosis na opbouwen, %	252,1 [38,7%]	280,4 [43,6%]	264,6 [4,9%]
• Patiënten gestopt	2 [1,3%]	4 [4,9%]	6 [2,6%]

Continue variabelen weergegeven als gemiddelde (SEM), categorische variabelen weergegeven als n (%). SpA: spondylitis ankylopoetica, AP: artritis psoriatica, JIA: juveniele idiopathische artritis.

**Figuur 2** Overzicht percentage patiënten dat een TNF-alfaremmers afbouwt



A: adalimumab, C: certolizumab pegol, E: etanercept, G: golimumab.

In blauw het percentage patiënten met minimaal één afleveringsperiode met een lagere dosiseenheid TNF-alfaremmers, duidend op een mogelijke poging tot afbouwen. In rood het percentage patiënten dat langer dan één afleveringsperiode een lagere dosis gebruikte.

er bij de populatie van dit onderzoek sprake was van hoge ziekteactiviteit. Dit kan een verklaring zijn waarom het percentage patiënten bij wie werd afgebouwd lager is dan in eerdere klinische studies. Een aanbeveling voor een vervolgonderzoek is om uit te zoeken hoe ziekteactiviteit meegenomen kan worden bij het analyseren van verstrekingsgegevens. Overigens wordt golimumab in het LUMC door inrichting van het elektronisch voorschrijfsysteem per vier weken voorgeschreven terwijl de DDD uitgaat van een maandelijks dosering [10]. Dit verklaart gedeeltelijk waarom de gemiddelde stabiele dosis van golimumab in het LUMC hoger is dan de DDD.

Uit de verstrekingsgegevens van dit onderzoek blijkt dat er meer dosisverhoging werd waargenomen bij patiënten die adalimumab gebruiken dan bij patiënten die etanercept gebruiken. Een mogelijke verklaring hiervoor is het doseerinterval. Het ligt praktisch minder voor de hand om dosisintensivering toe te passen bij een geneesmiddel met een wekelijkse doseerfrequentie, zoals etanercept.

In dit onderzoek werden naast RA-patiënten ook patiënten met andere reumatologische aandoeningen geïnccludeerd. Het percentage patiënten dat afbouwt met subcutane TNF-alfaremmers bleek niet te verschillen tussen de aandoeningen. De afbouw van TNF-alfaremmers onder niet-RA patiënten is ook door Fong et al. beschreven: in hun retrospectieve dataset van AP- en SpA-patiënten kon ongeveer 60% een dosisreductie tot twee derde van de originele dosis handhaven na een jaar [12].

Verstrekingsgegevens kunnen een betrouwbaarder beeld van het daadwerkelijke gebruik geven dan de dosis TNF-alfaremmers die terug te vinden is op het recept. Een

patiënt kan mogelijk tijdelijk een hogere of lagere dosis gebruiken, wat in de verstrekingsgegevens tot uitdrukking komt. Verstrekingsgegevens kunnen bovendien makkelijker geanalyseerd worden dan gecodeerde receptgegevens. Een mogelijk nadeel is dat verstrekingsgegevens ook onderhevig zijn aan *bias* door verspilling van injectiematerialen, therapietrouw en vakanties van patiënten. Er wordt echter verwacht dat de omvang van de *bias* zich nagenoeg uitmiddelt door een langere tijdperiode te gebruiken. In dit onderzoek is gekozen voor een periode van zes maanden. Een kanttekening van het gebruik van deze verstrekingsgegevens is dat het niet mogelijk was om alle TNF-alfaremmers te analyseren. Infliximab wordt in tegenstelling tot andere TNF-alfaremmers klinisch verstrekt in plaats van poliklinisch, en werd daarom niet meegenomen in deze analyse. Om de afbouw van deze TNF-alfaremmers te analyseren zijn betrouwbare gegevens rondom de toedieningsregistratie nodig.

Uit dit retrospectieve databaseonderzoek blijkt dat verstrekingsgegevens gebruikt kunnen worden om het verloop van de dosering in de tijd te analyseren en te onderzoeken of het beleid voor afbouw van TNF-alfaremmers in de praktijk wordt nageleefd. Een soortgelijke methode kan toegepast worden bij andere medicatie waarbij afbouw mogelijk is. Een vervolgstap is om in de dagelijkse klinische praktijk te identificeren welke factoren van invloed zijn op het afbouwen van TNF-alfaremmers.

## Conclusie

Dit onderzoek geeft inzicht in de afbouw van TNF-alfaremmers in de dagelijkse klinische praktijk. In het LUMC wordt bij 20% van alle patiënten op een subcutane TNF-alfaremmers met een reumatologische aandoening afgebouwd. Dit percentage lijkt onafhankelijk te zijn van de aandoening. Het percentage patiënten met dosisvariatie lijkt groter te zijn onder de adalimumabgebruikers dan onder de etanerceptgebruikers. Na één verstrekingsperiode lijkt bij 53% van de patiënten de poging tot afbouw niet doorgezet te worden. Om te achterhalen welke factoren een rol spelen bij het afbouwen is vervolgonderzoek nodig. ■

## Literatuur

- Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). *Ann Rheum Dis*. 2007 sep;66(9):1227-1232.
- Medicijnkosten [internet]. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2017 [geraadpleegd op 2 januari 2017]. <https://www.medicijnkosten.nl/>.
- Van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015 apr 9;350:h1389.

4. Kievit W, van Herwaarden N, van den Hoogen FH, et al. Disease activity-guided dose optimisation of adalimumab and etanercept is a cost-effective strategy compared with non-tapering tight control rheumatoid arthritis care: analyses of the DRESS study. *Ann Rheum Dis*. 2016 nov;75(11):1939-1944.
5. Van der Bijl A, Goekoop-Ruiterman Y, de Vries-Bouwstra J, et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(7):2129-2134.
6. Van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011 aug;70(8):1389-1394.
7. Ghiti Moghadam M, Vonkeman HE, ten Klooster PM, et al. Stopping tumor necrosis factor inhibitor treatment in patients with established rheumatoid arthritis in remission or with stable low disease activity: a pragmatic multicenter, open-label randomized controlled trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(8):1810-1817.
8. Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis*. 2016 jan;75(1):59-67.
9. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1781-1792.
10. ATC/DDD Index 2017 [internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2016 [geraadpleegd op 2 januari 2017]. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
11. Van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 jan;75(1):52-58.
12. Fong W, Holroyd C, Davidson B, et al. The effectiveness of a real life dose reduction strategy for tumour necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2016 okt;55(10):1837-1842.