

# Off-label voorschrijven van biologicals voor zeldzame immunologische aandoeningen: noodzaak voor goede monitoring via het RUBRIC-register

A. Musters, D.L.P. Baeten, S.W. Tas

## INLEIDING

In klassieke, relatief frequent voorkomende immuungemedieerde inflammatoire aandoeningen (*immune-mediated inflammatory diseases*, IMIDs), zoals reumatoïde artritis en de ziekte van Bechterew, is het mogelijk om wetenschappelijk bewijs voor een bepaalde behandeling te verzamelen met behulp van gerandomiseerde klinische studies (RCTs). Voor zeldzame IMIDs zoals de ziekte van Castleman, relapsing polychondritis, hyper-IgD-syndroom, dermatomyositis/polyomyositis en verschillende vasculitiden, die vaak gepaard gaan met orgaan- of levensbedreigende complicaties, is het daarentegen nagenoeg onmogelijk om goed opgezette RCTs uit te voeren. Dit is het gevolg van de kleine aantallen patiënten en de heterogeniteit van deze ziektebeelden. Bovendien roept het gebruik van placebogroepen ethische vragen op bij deze ernstig zieke patiënten. Dat neemt niet weg dat er op basis van de pathofysiologie van deze ziekten en in de literatuur verschenen artikelen sterke aanwijzingen kunnen zijn dat een behandeling met een specifieke biological effectief is. [1-4]

Indien op basis hiervan medicatie wordt voorgeschreven noemen we dat rationeel voorschrijven. Biologicals worden in dat geval vaak off-label voorgeschreven. In dit artikel schetsen wij aan de hand van twee ziektegeschiedenissen verschillende vormen van rationeel off-label biologicalgebruik in patiënten met zeldzame, therapie-refractaire IMIDs. Daarnaast geven wij aanbevelingen voor de monitoring hiervan met behulp van het RUBRIC-register.

## OFF-LABEL VOORSCHRIJVEN VAN MEDICATIE

Een geneesmiddel en zijn toepassing vormen een dynamische combinatie. Hierdoor kunnen in de loop van de tijd nieuwe toepassingsmogelijkheden ontdekt worden. Voor patiënten met slecht of niet-behandelbare aandoeningen is er een sterke behoefte aan nieuwe behandelmogelijkheden. Medicatie wordt dan regelmatig off-label voorgeschreven, meestal op grond van rationele argumenten. Off-label gebruik van een geneesmiddel kan gedefinieerd worden als het voorschrijven van een reeds geregistreerd geneesmiddel buiten de termen van de officiële, geregistreerde productinformatie. Het gaat hierbij dus vrijwel altijd om een veilig en uitgebreid getest geneesmiddel. De belangrijkste drijfveer om off-label voor te schrijven voor patiënten met zeldzame en ernstige IMIDs is het falen van de standaardtherapie (therapie-refractaire ziekte). Het is dan ook niet verwonderlijk dat in deze gevallen beschikbare, reeds geregistreerde, krachtige therapieën waarvan effectiviteit en veiligheid is aangetoond in andere inflammatoire aandoeningen op rationele wijze worden ingezet bij IMIDs met orgaan- of levensbedreigende complicaties. Off-label inzet van medicijnen maakt innovatie mogelijk in de klinische praktijk. Het geeft vroeg toegang tot mogelijk waardevolle behandelingen op basis van nieuwe evidence. Een valkuil hiervan is dat er mogelijk een verminderde stimulans ontstaat om (gerandomiseerd) onderzoek op te zetten. Daarnaast kan off-label gebruik ook het risico met zich meebrengen dat er al gegevens zijn over de inzet van het medicament in een specifieke indicatie, waarbij is besloten om het product niet op de markt te brengen voor deze betreffende indicatie in verband met bijwerkingen of onvoldoende effect. Dit is echter zeer onwaarschijnlijk bij patiënten met zeldzame IMIDs. Bovendien is het off-label voorschrijven van biologicals of andere gerichte

Mevrouw A. Musters, arts-onderzoeker, afdeling Klinische Immunologie & Reumatologie, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam  
 Prof. dr. D.L.P. Baeten, reumatoloog, afdeling Klinische Immunologie & Reumatologie, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam  
 Dr. S.W. Tas, internist-reumatoloog, afdeling Klinische Immunologie & Reumatologie, Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam

Tabel 1. Verklarende woordenlijst.

<b>IMIDs</b>	<i>Immune-mediated inflammatory diseases</i> . Een ziektebeeld waarbij orgaan-schade, uiteindelijk resulterend in morbiditeit, primair veroorzaakt wordt door een immuungemedieerde ontstekingsrespons (bijv. auto-immuun, barrièredisfunctie, primaire afwijkingen van het aangeboren immuun-systeem). [1]
<b>Biologicals</b>	Een geneesmiddel dat gemaakt wordt door of afgeleid is van levende organismen op basis van biotechnologische technieken. [5] Meestal betreft het antilichamen of oplosbare receptorconstructen.
<b>Off-label</b>	Men spreekt van off-label gebruik van een medicijn als de behandeling niet geregistreerd is voor de desbetreffende aandoening, leeftijdsgroep, dosering óf toedieningsvorm. [5]
<b>Zeldzame ziekte</b>	Een ziekte wordt zeldzaam genoemd wanneer niet meer dan 5 op de 10.000 personen deze aandoening hebben. [6]
<b>Ernstige ziekte</b>	Hiermee wordt bedoeld: orgaan- en/of levensbedreigende ziekte.
<b>Therapierefractair</b>	1. falen op de standaardbehandeling voor de betreffende aandoening; 2. contra-indicatie voor een medicament uit de standaardbehandeling; 3. onacceptabele hoge dosis steroïden gedurende meer dan drie maanden.
<b>Visual Analogue Scale (VAS)</b>	Er wordt veelvuldig gebruik gemaakt van een visueel analoge schaal bij het meten van subjectieve parameters als ziekteactiviteit, pijn en moeheid.
<b>Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36)</b>	De SF-36 is een gevalideerde methode om gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven of multidimensioneel functioneren te meten. De SF-36 wordt vaak gebruikt in RCTs en longitudinale observationele studies in een verscheidenheid aan medische aandoeningen.
<b>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-General Health (WPAI-GH)</b>	De WPAI-GH questionnaire is een instrument om beperkingen in zowel betaald als onbetaald werk te meten. De WPAI-GH meet absentie, presentie en de beperkingen in (on)betaalde activiteiten tengevolge van een gezondheidsprobleem gedurende de laatste 7 dagen.
<b>Health Assessment Questionnaire (HAQ)</b>	De HAQ-vragenlijst wordt uitvoerig gebruikt om fysiek functioneren te meten in RCTs en longitudinale, observationele studies in de reumatologie.

therapieën soms de enige beschikbare behandeling voor patiënten met *zeldzame*, ernstige en therapierefractaire IMIDs en het is voor deze zeldzame aandoeningen meestal ook de enige manier om er achter te komen of een geneesmiddel werkzaam is. Het is daarbij uiteraard erg belangrijk dat de behandelende arts zich bewust is van het feit dat een middel wordt voorgeschreven voor een niet-geregistreerde indicatie en dit maakt goede monitoring van de behandeling essentieel. Het ontbreekt op dit moment echter aan officiële richtlijnen en behandelprotocollen voor de inzet van biologicals bij deze zeldzame ziekten.

Daarnaast is ook de toegankelijkheid tot biologicals bij off-label voorschrijven niet goed geregeld, helaas vaak in verband met financiële redenen. Het tijdig instellen van de optimale behandeling wordt hierdoor mogelijk onnodig belemmerd en de patiënt dreigt hier de dupe van te worden. In dit artikel zullen wij ons verder niet richten op de problemen met betrekking tot de wet- en regelgeving omtrent en toegankelijkheid tot off-label biologicalbehandeling. Kort samengevat moet er bij off-label voorschrijven aan een aantal voorwaarden worden voldaan (zie tabel 2). Voor een gedetailleerde omschrijving van de medische en

Tabel 2. Voorwaarden voor off-label voorschrijven. [8,9]

1. Vooraf dient in de status vastgelegd te worden waarom het betreffende middel (op medisch-inhoudelijke gronden, inclusief literatuurverwijzingen) aan patiënt wordt voorgeschreven.
2. Indien er geen richtlijnen of standaarden zijn binnen de beroepsgroep voor de betreffende off-label indicatie, dient vooraf overleg met de apotheker plaats te vinden.
3. De patiënt dient vooraf geïnformeerd te worden over het off-label voorschrijven en er dient hiervoor toestemming gevraagd te worden (WGBO). Dit dient ook goed gedocumenteerd te worden in het patiëntendossier.
4. Er dient regelmatig goede monitoring plaats te vinden: aanvullend (laboratorium)onderzoek en uitgebreide documentatie van bijwerkingen en eventuele (*serious*) *adverse events*.

juridische problemen rond het off-label inzetten van biologicals verwijzen wij naar het College van zorgverzekeringen (CVZ) [7] en de website van de stichting Eerlijke Geneesmiddelen Voorziening (<http://www.stichtingegv.nl/>).

Aan de hand van twee voorbeelden zullen wij illustreren dat rationeel gebruik van biologicals uitkomst kan bieden in de behandeling van de individuele patiënt met een zeldzame, immunologische aandoening. Daarnaast bespreken we het belang van goede monitoring van off-label behandeling.

### ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A, een vrouw van 42 jaar, werd in 1994 opgenomen met klachten van hoofdpijn, pijn in de schoudergordel en kaakclaudicatio. Bij lichamelijk onderzoek waren pulsaties aan de linkerpols afwezig. Aanvullend laboratoriumonderzoek liet een sterk verhoogde bezinkingssnelheid van erythrocyten (bse) zien en bij angiografie was er sprake van ernstige stenosen van een aantal grote arteriën. Hierop werd de diagnose ziekte van Takayasu, een ernstige vasculitis van de grote vaten, gesteld. Patiënte kreeg een hoge dosis prednisolon, waarna de ziekte in remissie ging en de prednisolon kon worden afgebouwd. Tijdens een nieuwe opvlamming werd prednisolon herstart, deze keer in combinatie met azathioprine. De ziekte bleef echter actief onder maximale conventionele therapie en werd levensbedreigend door progressie van de stenoserende afwijkingen. Begin 2008 is aan dit beleid adalimumab (anti-TNF) toegevoegd, met een goede respons: daling van ontstekingsparameters en een stabilisatie van de stenosen op beeldvorming. Desondanks was het niet mogelijk de prednisolon volledig af te bouwen en patiënte ontwikkelde ook veel bijwerkingen van de prednisolon. De exacte pathofysiologie van de ziekte van Takayasu is onbekend, maar uit meerdere artikelen blijkt dat IL-6 een rol speelt in de ontwikkeling van dit ziektebeeld. [10-12]

Bovendien werd recent gerapporteerd dat anti-IL-6-therapie in een aantal patiënten een gunstig effect had. [13-15] Begin 2013 is patiënt daarom geswitcht naar tocilizumab (anti-IL-6-receptor). Hoewel zij nu slechts enkele maanden wordt behandeld zijn de eerste resultaten hoopgevend: normalisatie van de bse, een stabiel beeld van de stenosen, subjectieve verbetering van het klinisch beeld en de prednisolon is volledig afgebouwd.

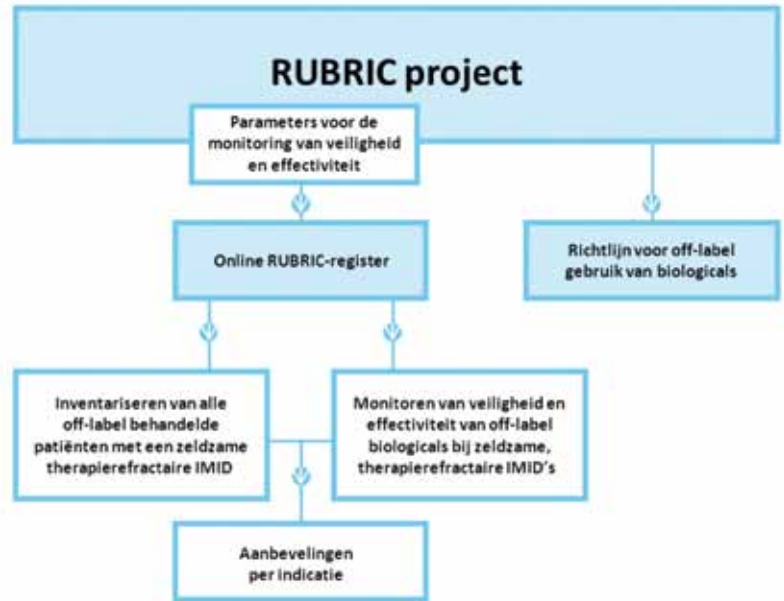
Patiënt B, een man van 44 jaar, werd in 2004 gezien met moeheid, kortademigheid, spierpijn en een verhoogd CPK. Bij lichamelijk onderzoek was er sprake van proximale spierzwakte in combinatie met *mechanic hands*, huidafwijkingen typisch voor dermatomyositis. Na aanvullend laboratoriumonderzoek en een gericht huid-spiersfasciebiopt werd de diagnose anti-Jo1-positieve dermatomyositis gesteld. In eerste instantie werd gestart met corticosteroiden en azathioprine. Hiermee werd echter onvoldoende respons bereikt en de behandeling werd omgezet naar methylprednisolonpuls therapie in combinatie met methotrexaat. Aanvankelijk reageerden de klachten en het CPK hier goed op, maar na het staken van de stootkuren liep het CPK langzaam op en kreeg hij meer klachten: hoofdpijn, nachtzweeten en spierpijn. Omdat patiënt nu faalde op twee verschillende conventionele immunosuppressieve therapieën was een switch in de behandeling geïndiceerd. De aanwezigheid van autoantistoffen in zowel polymyositis als dermatomyositis (bijvoorbeeld anti-Jo-1 en anti-Mi2), suggereren dat B-cellen een belangrijke rol spelen in deze ziektebeelden. [16] Daarnaast waren er inmiddels een aantal open-label studies gepubliceerd die goede effecten lieten zien van rituximab in refractaire (dermato)myositis. [17-20] In 2009 is patiënt daarom naast de methotrexaat gestart met rituximab in combinatie met methylprednisolonstootkuren, waarmee de ziekte tot op heden stabiel is.

## RATIONEEL GEBRUIK VAN BIOLOGICALS BIJ ZELDZAME IMIDS

Voorgaande casuïstiek betreft twee voorbeelden van patiënten met zeldzame en ernstige IMIDs. Zoals eerder al genoemd is het voor deze aandoeningen vrijwel onmogelijk RCTs te verrichten. Daarom werd de keuze voor behandeling bepaald door een andere vorm van bewijs; bij patiënte A, een jonge vrouw met een levensbedreigende aandoening, werd aan de hand van casereports en kennis over de pathofysiologie bepaald welke medicatie het meest aangewezen was. [13-15] De ziektegeschiedenis van patiënt B laat zien dat er pas werd overgegaan op behandeling met een biological na falen van andere opties en dat de keus voor de meest geschikte therapie werd gebaseerd op kennis van de pathofysiologie en open-label studies. [17-20] Ook het beschikbaar komen van nieuwe biologicals, bij voorkeur gecombineerd met (nieuwe) kennis over de pathofysiologie, kan een reden zijn voor het instellen van rationele en effectieve therapie. Uiteindelijk zijn deze twee patiënten off-label behandeld. Het is hierbij duidelijk dat de gegeven therapie in beide gevallen zowel medisch als ethisch gezien verantwoord was en dat er geen betere opties beschikbaar waren. Tot op heden ontbrak het echter aan een gestandaardiseerde monitoring van off-label biological gebruik. Een register waarin de effectiviteit en veiligheid van de behandeling gedocumenteerd wordt zou hierin uitkomst kunnen bieden. Daarom hebben wij recent het online RUBRIC (*Rational Use of Biologics in Refractory Immune-mediated inflammatory diseases Consortium*)-register opgezet, dat wordt ondersteund door de NVR en CVZ. [21]

## NATIONALE DATABASE OFF-LABEL BIOLOGICAL GEBRUIK: HET RUBRIC-REGISTER

Kwaliteitsregisters in de zorg worden al langere tijd gebruikt. [22] Vooral in Zweden worden registers grootschalig toegepast en dit heeft niet



Figuur 1. Overzicht en doelstellingen van het RUBRIC-project.

alleen geleid tot meer transparantie, maar ook tot een toename van de kwaliteit van de zorg. Door IMID-patiënten (zie tabel 3) die off-label behandeld worden met biologicals op te nemen in een register, zal systematisch informatie worden verkregen over effectiviteit en veiligheid van de ingestelde behandeling, met als belangrijk voordeel dat publicatiebias ontbreekt. De doelstellingen van het online RUBRIC-register staan weergegeven in figuur 1.

Patiënten worden geïncludeerd in het RUBRIC-register (<http://www.RUBRICregister.nl>) voordat gestart wordt met de off-label behandeling. Zowel de behandelende arts als de patiënt vult gegevens in. Als biologische uitkomstparameters worden de ontstekingswaarden bezinking (bse) en C-reactieve proteïne (CRP) vastgelegd in combinatie met de nierfunctie en leverbiochemie om eventuele bijwerkingen te documenteren. Daarnaast wordt de dosering van corticosteroï-

Tabel 3. Voorbeelden van IMIDs die opgenomen kunnen worden in het RUBRIC-register. Deze lijst is zeker niet limitatief.

Dermatomyositis	Bulleuze pemfigus	Scleritis	CREST-syndroom
Polymyositis	Ziekte van Castleman	Amyloidose (primair of secundair)	Sarcoïdose
Polymyalgia rheumatica (PMR)	Hyper-IgD-syndroom	Polychondritis	Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)
Arteriitis temporalis	Auto-inflammatoire syndromen (zoals FMF)	Ziekte van Behçet	Ziekte van Sjögren
Polyarteriitis nodosa (PAN)	Retroperitoneale fibrose	Ziekte van Takayasu	Adult onset Still's disease
Microscopische polyangiitis	Hyper-IgG4-syndroom	Syndroom van Churg-Strauss	Systemische sclerose
ANCA-geassocieerde vasculitis	Cryoglobulinemische vasculitis	Reuscelarteriitis	

den (CS) genoteerd. Aangezien alleen zeldzame IMIDs worden geïncludeerd met veel heterogeniteit in de ziektebeelden zullen specifieke uitkomstmaten of *disease activity scores* vaak ontbreken. Er is daarom gekozen om ook meer algemene parameters vast te leggen; de behandelende arts en de patiënt zullen op reguliere momenten vragenlijsten met betrekking tot ziekteactiviteit (VAS en SF-36), functioneren (HAQ), en de relatie met arbeid (WPAI-GH) invullen. Uiteraard worden alle bijwerkingen en eventuele *serious adverse events* ook vastgelegd. Door patiënten prospectief te volgen wordt informatie verzameld met betrekking tot effectiviteit en veiligheid van de ingestelde off-label behandeling. [23,24] Afhankelijk van het aantal patiënten per diagnose-biologicalcombinatie zullen uiteindelijk ook kosteneffectiviteitsanalyses gedaan worden op basis van de gegevens van de WPAI-GH in de tijd. De verzamelde data worden gemonitord door een stuurgroep, kunnen worden opgevraagd middels specifieke queries en zijn in principe beschikbaar voor alle deelnemende artsen.

Om inclusie zo succesvol mogelijk te maken is in alle grote behandelcentra (academische centra en grote perifere ziekenhuizen) een contactpersoon aanwezig voor het RUBRIC-register. Een onderzoeksarts zal de deelnemende centra regelmatig contacteren om te garanderen dat alle gegevens systematisch worden vastgelegd.

Gezien de verwachte kleine patiëntenaantallen per IMID in Nederland is het van belang om alle zeldzame, therapierefractaire IMID-patiënten die off-label biologicals gebruiken te includeren. Daarom roepen wij alle reumatologen en klinisch immunologen op om actief patiënten aan te melden via [www.RUBRICregister.nl](http://www.RUBRICregister.nl). Op de website zijn ook meer details over het project te vinden. Voor enkele screenshots van het online RUBRIC-register zie figuur 2 en 3.

Om te zorgen dat het register zal bijdragen aan het uiteindelijk doel is het project ook onder de aandacht gebracht van patiëntenvertegenwoordigers, het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en zorgverzekeraars. Daarnaast wordt op dit moment een multidisciplinaire richtlijn ontwikkeld voor het off-label inzetten van biologicals in zeldzame, therapierefractaire IMIDs, die in de toekomst ook te raadplegen is via de RUBRIC-site.

#### CONCLUSIES EN TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

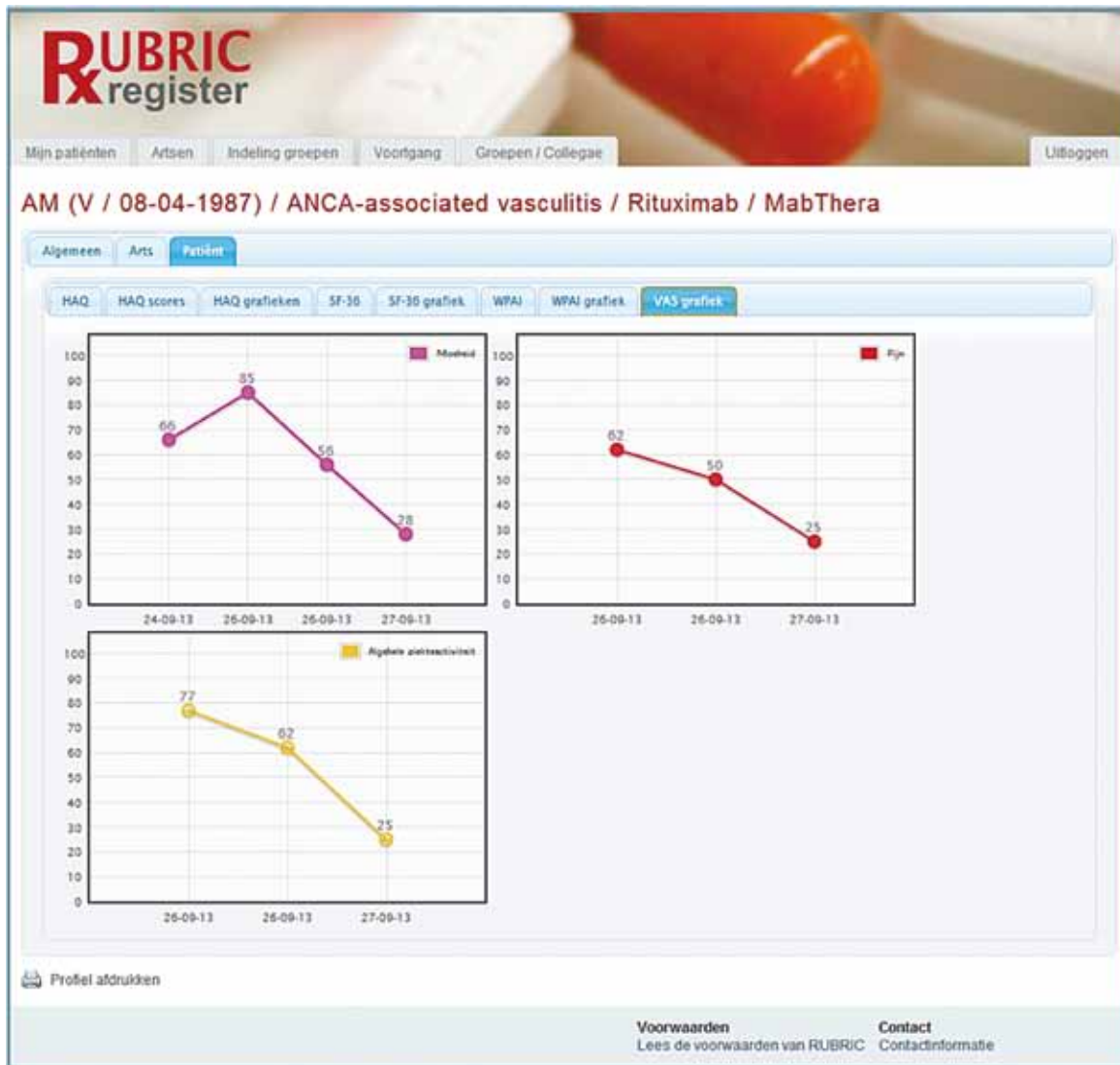
Biologicals en andere gerichte therapieën zijn een verrijking van het therapeutisch arsenaal van de arts die patiënten met therapierefractaire IMIDs behandelt. Het off-label voorschrijven van biologicals en andere gerichte therapieën vormt soms de enige beschikbare behandeling voor patiënten met *zeldzame*, ernstige en therapierefractaire IMIDs

The screenshot shows the RUBRIC register interface. At the top, there is a navigation menu with options: 'Mijn patiënten', 'Artsen', 'Indeling groepen', 'Voortgang', 'Groepen / Collega's', and 'Uitloggen'. Below this is a section titled 'Patiënten' containing a table with the following data:

RB#	Registratiedatum	Naam	Geboortedatum	Diagnose	Biological	Arts	Groep	Consult datum
19	22-09-2013	AM	08-04-1987 (26)	ANCA-associated vasculitis	Rituximab / MabThera	Testarts	AMC	28-09-2013
20	25-09-2013	GB	20-09-1973 (40)	Castleman's disease	Tozilumab / RoAdemra	Testarts	AMC	28-09-2013
21	27-09-2013	RT	13-05-1965 (48)	Dermatomyositis	Rituximab / MabThera	Testarts	AMC	09-10-2013
18	16-09-2013	TEST	09-09-1966 (47)	Arteritis temporalis	Infliximab / Remicade	Testarts	AMC	24-09-2013

Below the table, there is a 'Pagina 1/1' indicator and a 'Nieuwe patiënt toevoegen' button. A search section titled 'Patiënt zoeken' includes input fields for 'Initialen', 'Geboortedatum', and 'Consultdatum', a dropdown for 'Afdeling', and a dropdown for 'Arts'. There are 'Filteren' and 'Filters verwijderen' buttons. At the bottom, there are links for 'Voorwaarden' and 'Contact'.

Figuur 2. Screenshot RUBRIC-register: de behandelende arts heeft een overzicht van zijn/haar eigen patiënten die opgenomen zijn in het RUBRIC-register.



Figuur 3. Screenshot RUBRIC-register (fictieve patiënt): behandelende artsen kunnen zowel de letterlijke antwoorden op de vragenlijsten die de patiënt invult inzien, als een grafische weergave in de tijd bekijken.

en maakt innovatie mogelijk in de klinische praktijk, vooral wanneer geregistreerde behandelingen falen. Het is belangrijk om het off-label gebruik van biologicals goed te monitoren. Wij verwachten dat het online RUBRIC-register hierin uitkomst kan bieden. Het ligt in de lijn der verwachting om het RUBRIC-register uit te breiden naar andere vakgebieden en het daarnaast ook internationaal uit te rollen. Dit zal leiden tot inclusie van grotere aantallen patiënten per diagnose-biologicalcombinatie en dus meer informatie over de effectiviteit en veiligheid van de off-label behandeling. In de toekomst kunnen op basis van deze monitoringsgegevens weloverwogen beslissingen worden genomen met betrekking tot de optimale en meest veilige behandeling voor de individuele patiënt. In combinatie met een specifieke richtlijn zal dit uiteindelijk leiden tot een meer evidence-based inzet van biologicals bij zeldzame IMIDs, waardoor de toegankelijkheid tot deze middelen in de toekomst mogelijk ook zal verbeteren.

Het RUBRIC-register wordt financieel ondersteund door AbbVie, Pfizer, Roche en MSD.

#### REFERENTIES

1. Baeten D, Hagen PM van. Use of TNF blockers and other targeted therapies in rare refractory immune-mediated inflammatory diseases: evidence-based or rational? *Ann Rheum Dis* 2010;69:2067-3.
2. Benson K, Hartz A. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000;342:1878-86.
3. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92.
4. Feinstein A, Horwitz R. Problems in the "Evidence" of "Evidence-based Medicine". *Am J Med* 1997;103:529-35.
5. Kuijpers MR. Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen : perspectief van de zorgverzeke-

- ring Inhoud. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2010.
6. The European Parliament and the Council of the European Union. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Off. J. Eur. Communities*. 2000;1-5.
  7. CVZ. Vergoeding niet geregistreerde indicaties, niet-geregistreerde geneesmiddelen en apotheekbereidingen. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2012:1-27.
  8. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. In welke gevallen is off-label voorschrijven geoorloofd? <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/geneesmiddelen/off-label-gebruik/In-welke-gevallen-is-off-label-voorschrijven-geoorloofd/default.htm>.
  9. KienLegal. Stichting Eerlijke Geneesmiddelen Voorziening [Internet]. Available from: <http://www.stichtingevg.nl/>.
  10. Seko Y, Sato O, Takagi A, Tada Y, Matsuo H, Yagita H, et al. Restricted Usage of T-Cell Receptor V-V Genes in Infiltrating Cells in Aortic Tissue of Patients With Takayasu's Arteritis. *Circulation* 1996;93:1788-90.
  11. Noris M, Daina E, Gamba S, Bonazzola S, Remuzzi G. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu Arteritis: A Guide for Therapeutic Decisions? *Circulation* 1999;100:55-60.
  12. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:545-8.
  13. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum* 2008;58:1197-200.
  14. Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM, Adler S, Wermelinger F, Villiger PM. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13156.
  15. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M, Pipitone N, Versari A, Dardani L, et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:151-6.
  16. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello a, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:116-23.
  17. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005;52:601-7.
  18. Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2006;33:1021-6.
  19. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2007;143:763-7.
  20. Mahler EAM, Blom M, Voermans NC, Engelen BGM van, Riel PLCM van, Vonk MC. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2206-13.
  21. Graaff M van der. CVZ oordeel - POVOOPEN-#2013081773-v4-Ned Ver Reumatologie HOVON rituximab Mabthera off-label indicaties beoordeling definitief aanbiedingsbrief Ned Ver Reuma. p. 4.
  22. Kuenen JW, Mohr R, Larsson S, Leeuwen W van. Zorg voor waarde. Meer kwaliteit voor minder geld: wat de Nederlandse gezondheidszorg kan leren van Zweden. Amsterdam: Boston Consulting Group: 2011:1-55.
  23. Bollyky TJ, Cockburn IM, Berndt E. Bridging the gap: improving clinical development and the regulatory pathways for health products for neglected diseases. *Clin Trials* 2010;7:719-34.
  24. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, Hetland ML, Kvien TK, Landewe R, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1596-602.

#### CORRESPONDENTIE

Mevrouw A. Musters, arts-onderzoeker  
 Academisch Medisch Centrum/Universiteit  
 van Amsterdam  
 Afdeling Klinische Immunologie &  
 Reumatologie  
 Postbus 22660  
 1100 DD AMSTERDAM  
 Tel.: (020) 566 77 65  
 Fax: (020) 691 96 58  
 E-mail: a.musters@amc.uva.nl  
 Http://www.RUBRICregister.nl