

Informatie ANISE-II studie voor professionals

Geachte collega,

Momenteel loopt in het Universitair Medisch Centrum Groningen een gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van behandeling met anifrolumab bij patiënten met het primaire syndroom van Sjögren (ANISE-II studie). Zie bijlage 1 voor meer informatie over deze studie.

Op basis van de bijgevoegde in- en exclusiecriteria (bijlage 2) kunt u beoordelen of uw patiënt mogelijk in aanmerking komt voor het onderzoek. Zo ja, zou u uw patiënt naar ons willen verwijzen? Voor meer informatie kunt u contact opnemen met de onderzoekers via de e-mail expertisecentrum-sjogren@umcg.nl.

Alvast bedankt voor uw medewerking.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Hendrika Bootsma, reumatoloog en hoofdonderzoeker,
Mede namens de rest van het onderzoeksteam.

Bijlage 1: Onderzoeksopzet ANISE-II studie

ANIfrolumab treatment for 24 weeks in patients with primary Sjögren's syndrome – Efficacy and safety assessment in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase-IIa proof-of-concept trial (ANISE-II)

Doel: Evalueren van effect van anifrolumab bij het primaire syndroom van Sjögren

Design: Tijdens de ANISE-II studie zullen patiënten 24 weken behandeld worden met anifrolumab of placebo. Anifrolumab wordt elke 4 weken toegediend via een infuus. Drie maanden na staken van behandeling is er een follow-up visite. Patiënten worden gerandomiseerd in een ratio van 2:1 voor anifrolumab en placebo.

Studiepopulatie: 30 patiënten met het primaire syndroom van Sjögren

Primaire uitkomstmaat: Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS) na 24 weken (Arends, de Wolff et al., Lancet Rheum 2021, [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00122-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00122-3))

Bijlage 2: In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria

- Leeftijd ≥ 18 jaar.
- Informed consent.
- Primair syndroom van Sjögren volgens ACR/EULAR criteria.
- Aanwezigheid van anti-SSA.
- Ziekte duur ≤ 10 jaar op het moment van inclusie (ziekteduur vanaf diagnose).
- ESSDAI ≥ 5 of ESSPRI ≥ 5 (tenminste de helft van de geïnccludeerde patiënten moet een ESSDAI ≥ 5 hebben, als er 15 patiënten zijn geïnccludeerd met een ESSDAI < 5 dan zal inclusie van deze groep patiënten gestopt worden) (Zie bijlage 3 en 4 voor het scoren van de ESSDAI en ESSPRI).
- Bereidheid tot een herhaald parotisbiopt op baseline en na 24 weken (als er een parotisbiopt is verricht binnen een jaar voor screening kan dit biopt hiervoor gebruikt worden).
- Gebruik van betrouwbare anticonceptiemethode.
- Gevaccineerd tegen COVID-19.

Exclusiecriteria

- Aanwezigheid van een andere bindweefselaandoening.
- Huidige zwangerschap, borstvoeding of zwangerschapswens.
- Voorgeschiedenis van alcohol of drugsmisbruik.
- Maligniteit in voorgeschiedenis of huidige verdenking op maligniteit, excl. lokaal MALT lymfoom, of plaveisel- of basaalcelcarcinoom welke curatief behandeld is, of cervixcarcinoom in situ welke curatief behandeld is.
- Actieve, latente, chronische of intermitterende bacteriële of virale infecties op het moment van inclusie, inclusief:
 - Aanwijzingen voor hepatitis, HIV en tuberculose.
 - Doorgemaakte tuberculose (tenzij latente tuberculose welke adequaat is behandeld).
 - Herpes zoster infectie ≤ 3 maanden voor inclusie of ooit een ernstige herpes zoster infectie (zoals non-cutane herpes, herpes zoster encephalitis).
 - CMV of EBV infecties die niet volledig zijn hersteld ≤ 3 maanden voor inclusie.
 - COVID-19 infecties die niet volledig zijn hersteld op moment van screening of ooit een ernstige COVID-19 infectie (waarvoor ziekenhuisopname of IC opname nodig was).
- Medicatie:
 - Gebruik van prednison > 10 mg, ≤ 2 weken voor inclusie (een stabiele lage dosering van ≤ 10 mg is toegestaan).
 - Gebruik van pilocarpine ≤ 1 maand voor inclusie.
 - Gebruik van hydroxychloroquine, methotrexaat, cyclofosfamide, cyclosporine, azathioprine, MMF of leflunomide ≤ 3 maanden voor inclusie.
 - Gebruik van biological DMARDs (waaronder abatacept, anti-TNF of andere monoclonale antilichamen) ≤ 6 maanden voor inclusie, voor rituximab ≤ 12 maanden voor inclusie.
- Lab afwijkingen:
 - Serum kreatinine $> 250 \mu\text{mol/l}$.
 - ASAT of ALAT meer dan 2,5x bovengrens normaalwaarde.

- Hb <5,6 mmol/l voor mannen en <5,3 mmol/l voor vrouwen.
 - Neutrofiele granulocyten <0,5x10⁹/l.
 - Trombocyten <50x10⁹/l.
- Levend of levend-verzwakt vaccin ontvangen binnen 8 weken voor inclusie.
- Bloedtransfusie of transfusie van bloedproducten binnen 4 weken voor inclusie.
- Bekende allergie of reactie op component van het onderzoeksmedicijn of ooit een anafylactische reactie op een humane gamma globuline behandeling.
- Overige ernstige comorbiditeit of labafwijkingen welke volgens de onderzoeker een te groot risico opleveren bij deelname aan de studie.

Bijlage 3: ESSDAI

Domein	Activiteit				Gewicht	Score
Constitutioneel	Geen (0)	Lage (1)	Matige (2)		3x	
Lymfadenopathie / lymfeklieren	Geen (0)	Lage (1)	Matige (2)	Hoge (3)	4x	
Glandulair / speekselklieren	Geen (0)	Lage (1)	Matige (2)		2x	
Articulair / gewrichten	Geen (0)	Lage (1)	Matige (2)	Hoge (3)	2x	
Cutaan / huid	Geen (0)	Lage (1)	Matige (2)	Hoge (3)	3x	
Pulmonaal / long	Geen (0)	Lage (1)	Matige (2)	Hoge (3)	5x	
Renaal / nier	Geen (0)	Lage (1)	Matige (2)	Hoge (3)	5x	
Musculair / spieren	Geen (0)	Lage (1)	Matige (2)	Hoge (3)	6x	
Perifeer zenuwstelsel	Geen (0)	Lage (1)	Matige (2)	Hoge (3)	5x	
Centraal zenuwstelsel	Geen (0)		Matige (2)	Hoge (3)	5x	
Hematologie	Geen (0)	Lage (1)	Matige (2)	Hoge (3)	2x	
Immunologie	Geen (0)	Lage (1)	Matige (2)		1x	
Totaalscore (gebaseerd op de som van de scores van elk domein = activiteitsniveau x gewicht)						

Toelichting ESSDAI domeinen

Constitutioneel	
Geen activiteit	Geen van de volgende kenmerken
Lage activiteit	Één of meerdere van onderstaande kenmerken <ul style="list-style-type: none"> - Milde koorts/verhoging (37.5-38.5 °C) (in de laatste 4 weken) - Mild nachtzweeten (in de laatste 4 weken) - 5-10% gewichtsverlies (in de laatste 12 weken)
Matige activiteit	Één of meerdere van onderstaande kenmerken <ul style="list-style-type: none"> - Koorts >38.5°C, tenminste 2x per week (in de laatste 4 weken) - Nachtzweeten met natte nachtkleding (in de laatste 4 weken)

	- >10% gewichtsverlies (in de laatste 12 weken)
--	---

Lymfadenopathie / lymfeklieren	
Geen activiteit	Geen van de volgende kenmerken
Lage activiteit	Lymfadenopathie in de lies ≥ 2 cm of ≥ 1 cm elders
Matige activiteit	Lymfadenopathie in de lies ≥ 3 cm of ≥ 2 cm elders of splenomegalie
Hoge activiteit	Huidige B-celmaligniteit

Glandulair / speekselklieren	
Geen activiteit	Geen van de volgende kenmerken
Lage activiteit	Parotisklierzwellings ≤ 3 cm of beperkte submandibulaire (≤ 2 cm) of lacrimale (≤ 1 cm) zwellings
Matige activiteit	Parotisklierzwellings > 3 cm of belangrijke submandibulaire (> 2 cm) of lacrimale (> 1 cm) zwellings

Articulair / gewrichten	
Geen activiteit	Geen van de volgende kenmerken
Lage activiteit	Artralgie handen, polsen, voeten en/of enkels mét ochtendstijfheid > 30 min
Matige activiteit	Synovitis 1-5 gewrichten uit DAS28
Hoge activiteit	Synovitis 6 of meer gewrichten uit DAS28

Cutaan / huid	
Geen activiteit	Geen van de volgende kenmerken
Lage activiteit	Erythema multiforme
Matige activiteit	Beperkte cutane vasculitis ($< 18\%$ van lichaamsoppervlak), waaronder urticariële vasculitis of purpura beperkt tot voeten en enkels, of subacute cutane lupus (SCLE)
Hoge activiteit	Gegeneraliseerde cutane vasculitis (purpura/urticarieel) ($> 18\%$ van lichaamsoppervlak) of ulcera op basis van vasculitis

Pulmonaal / long	
Geen activiteit	Geen van de volgende kenmerken
Lage activiteit	Één of meerdere van onderstaande kenmerken

	<ul style="list-style-type: none"> - Persisterende hoest door bronchiale betrokkenheid zonder radiologische afwijkingen in de longvelden bevestigd met HRCT (bronchuswandverdikking of bronchusverwijding) of obstructie bij longfunctie - Radiologische ILD zonder dyspnoe of longfunctiestoornis
Matige activiteit	<p>Één of meerdere van onderstaande kenmerken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiologische ILD met dyspnoe d'effort (NYHA 2) - Gestoorde longfunctie (diffusie 40-70% of FVC 60-80%)
Hoge activiteit	<p>Één of meerdere van onderstaande kenmerken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiologische ILD met dyspnoe d'effort (NYHA 3-4) - Gestoorde longfunctie (diffusie <40% of FVC <60%)

Renaal / nier	
Geen activiteit	Geen van de volgende kenmerken
Lage activiteit	<p>Één of meerdere van onderstaande kenmerken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Renale tubulaire acidose (RTA) - Proteïnurie (0.5-1g/dag) zonder hematurie met GFR>60
Matige activiteit	<p>Één of meerdere van onderstaande kenmerken</p> <ul style="list-style-type: none"> - RTA met GFR <60 - GFR>60 met proteïnurie (1-1.5g/dag) zonder hematurie - Histologisch insteritiële nefritis/ - Histologisch extramembraneuze glomerulonefritis
Hoge activiteit	<p>Één of meerdere van onderstaande kenmerken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glomerulonefritis met proteïnurie >1.5 g/dag - Glomerulonefritis met hematurie - Glomerulonefritis met GFR <60 - Histologisch proliferatieve glomerulonefritis - Histologisch cryoglobulinedeposities

Musculair / spieren	
Geen activiteit	Geen van de volgende kenmerken
Lage activiteit	Milde myositis: abnormaal EMG of inflammatie op MRI of bevestigd middels biopt, zonder zwakte, en CK <290 U/L (tot 2x normaalwaarde)
Matige activiteit	Matige myositis: abnormaal EMG/MRI/biopt met zwakte (MRC4-5) of CK 290-580 U/L (2-4x normaalwaarde)
Hoge activiteit	Ernstige myositis: abnormaal EMG/MRI/biopt met zwakte (MRC 3 of lager) of CK>580 U/L (>4x normaalwaarde)

Perifeer zenuwstelsel	
Geen activiteit	Geen van de volgende kenmerken
Lage activiteit	<p>Één of meerdere van onderstaande kenmerken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensorische neuropathie op EMG

	<ul style="list-style-type: none"> - Trigemineusneuralgie - Bewezen dunne vezelneuropathie
Matige activiteit	<p>Één of meerdere van onderstaande kenmerken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Axonale sensorimotorische neuropathie met MRC 4/5 - Sensorische neuropathie met aanwezigheid van cryoglobulinemische vasculitis - Ganglionopathie met milde ataxie - Inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) met MRC 4/5 of milde ataxie - Hersenzenuwbetrokkenheid van perifere origine (behalve trigemineusneuralgie)
Hoge activiteit	<p>Één of meerdere van onderstaande kenmerken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mononeuritis (multiplex) - Axonale sensomotorische neuropathie op EMG en MRC 3 of lager - CIDP en MRC 3 of lager - Ganglionopathie met ernstige ataxie

Centraal zenuwstelsel	
Geen activiteit	Geen van de volgende kenmerken
Matige activiteit	<p>Één of meerdere van onderstaande kenmerken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Centrale hersenzenuwbetrokkenheid - Neuritis optica - MS-like syndroom beperkt tot puur sensorische of cognitieve beperkingen
Hoge activiteit	<p>Één of meerdere van onderstaande kenmerken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cerebrale vasculitis met CVA of TIA - Epileptisch insult - Myelitis transversa - Lymfocyttaire meningitis - MS-like syndroom met motorische beperkingen

Hematologie	
Geen activiteit	Geen van de volgende kenmerken
Lage activiteit	<p>Één of meerdere van onderstaande kenmerken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutrofielen $1-1.5 \times 10^9/L$ - Lymfocyten $0.5-0.99 \times 10^9/L$ - Hb $6.2-7.5 \text{ mmol/L}$ - Trombocyten $100-149 \times 10^9/L$
Matige activiteit	<p>Één of meerdere van onderstaande kenmerken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutrofielen $0.5-0.99 \times 10^9/L$ - Lymfocyten $<0.5 \times 10^9/L$ - Hb $5.0-6.2 \text{ mmol/L}$ - Trombocyten $50-99 \times 10^9/L$

Hoge activiteit	Één of meerdere van onderstaande kenmerken <ul style="list-style-type: none"> - Neutrofielen $<0.5 \times 10^9/L$ - Hb $<5.0 \text{ mmol/L}$ - Trombocyten $<50 \times 10^9/L$
-----------------	---

Immunologie	
Geen activiteit	Geen van de volgende kenmerken
Lage activiteit	Één of meerdere van onderstaande kenmerken <ul style="list-style-type: none"> - M-proteïne in serum en/of urine - Abnormale vrije lichte keten ratio - Verlaagd C3 en/of C4 - Serum IgG 16-20 g/L
Matige activiteit	Één of meerdere van onderstaande kenmerken <ul style="list-style-type: none"> - Cryoglobulinemie - Serum IgG $>20\text{g/L}$ - Nieuwe hypogammaglobulinemie - Recente daling serum IgG $<5\text{g/L}$

Bijlage 4: ESSPRI

Instructie

Hieronder staan een aantal vragen over uw klachten. Van elke klacht willen wij graag weten hoeveel last u er **op z'n ergst** van had in de **afgelopen 2 weken**.

Kruis het hokje aan dat het meest van toepassing is. Wilt u alstublieft **alle** vragen beantwoorden?

Voorbeeld:

Geen pijn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ergst denkbare pijn
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Vragenlijst

1) Hoeveel last had u van **droogheid** in de afgelopen 2 weken?

Geen droogheid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ergst denkbare droogheid
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

2) Hoeveel last had u van **lichamelijke vermoeidheid** in de afgelopen 2 weken?

Geen lichamelijke vermoeidheid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ergst denkbare lichamelijke vermoeidheid
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

3) Hoeveel last had u van **pijn** (gewrichts- of spierpijn in uw armen of benen) in de afgelopen 2 weken?

Geen pijn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ergst denkbare pijn
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	