

BEHANDELING VAN REUMATOÏDE ARTRITIS: STAND VAN ZAKEN

Bij reumatoïde artritis wordt beroep gedaan op niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, corticosteroiden en *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARDs, *disease modifiers*). Een belangrijke recente wijziging in de aanpak van reumatoïde artritis is dat sneller dan voordien een basisbehandeling met één of meerdere *disease modifiers* wordt ingesteld. Hoewel er geen consensus bestaat over de optimale aanpak, blijft methotrexaat daarbij de eerste keuze. In principe zal men de TNF (*Tumor Necrosis Factor*)-remmers zoals etanercept, infliximab en adalimumab, slechts gebruiken bij reumatoïde artritis weerstandig aan andere antireumatica, en daarbij het risico van ongewenste effecten door deze potente immuno-suppressiva niet uit het oog te verliezen.

Reumatoïde artritis is een chronische auto-immuunaandoening, gekenmerkt door ontsteking en beschadiging van meerdere gewrichten. De ziekte evolueert soms vlug en irreversibel, en er is daarenboven een risico van extra-articulaire complicaties al of niet ten gevolge van de behandeling (cardiovasculaire effecten, osteoporose, verhoogd risico van infecties).

Een beter inzicht in de fysiopathologie van reumatoïde artritis heeft de laatste jaren geleid tot de ontwikkeling van nieuwe antireumatica, zoals de TNF (*Tumor Necrosis Factor*)-remmers, en ligt aan de oorsprong van bepaalde wijzigingen in de aanpak van deze ziekte. Hoewel er nog geen consensus bestaat over de optimale aanpak, kunnen toch bepaalde aanbevelingen gegeven worden.

Symptomatische behandeling

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)

De NSAID's kunnen de pijn en de stijfheid van de gewrichten, althans ten dele, verminderen. Ze hebben echter geen effect op de evolutie van de ziekte. De COX-2-selectieve NSAID's zijn niet doeltreffender dan de andere NSAID's, ze zijn duurder en ze hebben eveneens ongewenste effecten. Voor de ongewenste effecten van NSAID's verwijzen we naar het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, en naar de Folia van juli 2001, september 2002 en september 2004. In verband met de wereldwijde terugtrekking van de specialiteiten op basis van rofecoxib omwille van ernstige cardiovasculaire accidenten, en in verband met berichten over cardiovasculaire ongewenste effecten met andere NSAID's, zie Folia november 2004, december 2004 en februari 2005.

Corticosteroiden

Corticosteroiden hebben een uitgesproken anti-inflammatoir effect. Bepaalde studies bij patiënten met reumatoïde artritis wijzen ook op een vertraging van de progressie van de ziekte door corticosteroiden. Deze geneesmiddelen hebben

echter een risico van dosisafhankelijke ongewenste effecten. Hun gebruik bij reumatoïde artritis is onderwerp van discussie. Lage doses corticosteroiden (5 tot 7,5 mg prednisolon p.d. of een equivalent ervan) worden evenwel vrij frequent gebruikt langs orale weg, in associatie met een *disease modifier*. Ze worden ook intra-articulair toegepast, vooral bij refractaire synovitis ter hoogte van een gewricht.

Basisbehandeling

Meer en meer geneesmiddelen zijn geregistreerd als *disease modifier*: methotrexaat, sulfasalazine, hydroxychloroquine, d-penicillamine [n.v.d.r.: niet meer beschikbaar als specialiteit in België], de goudzouten, en meer recent leflunomide en de TNF-remmers (etanercept, infliximab, adalimumab) [zie ook Folia september 2001]. Er bestaat nog geen consensus over de precieze modaliteiten inzake de basisbehandeling van reumatoïde artritis. In de literatuur wordt voorgesteld vlug een basisbehandeling te starten, bij voorkeur binnen de 2 à 3 maanden na de diagnosestelling, om de evolutie van de ziekte te vertragen of te stoppen. [N.v.d.r.: men kan zich wel afvragen of bij patiënten die een zeer licht klinisch verloop kennen, systematisch een *disease modifier* dient gestart te worden.]

Wat is het eerstekeuzegeneesmiddel ?

- Methotrexaat wordt in het algemeen aanzien als eerste keuze onder de *disease modifiers*, omwille van de aanvaardbare risico-batenverhouding en de lage kostprijs. De startdosis is gewoonlijk 7,5 à 10 mg in één gift per week; soms wordt de dosis progressief opgedreven tot 15 à 20 mg per week. Methotrexaat kan echter, zelfs aan lage doses, ernstige ongewenste effecten veroorzaken zoals leverstoornissen, interstitiële pneumonie of pancytopenie. Toediening van foliumzuur (10 mg de dag na de inname van methotrexaat) laat toe bepaalde ongewenste effecten te verminderen (b.v. ter hoogte van de mucosae), zonder vermindering van de doeltreffendheid. Folinezuur is even doeltreffend, maar is veel duurder. Methotrexaat is de enige *disease modifier* voor dewelke een daling van de mortaliteit werd bewezen [zie Folia maart 2003].
- *Sulfasalazine* lijkt even doeltreffend als methotrexaat. Zijn voornaamste ongewenste effecten zijn hematologische stoornissen en huidletsels.
- *Hydroxychloroquine* lijkt minder doeltreffend maar wordt soms nog gebruikt in associatie met methotrexaat en sulfasalazine. Zijn belangrijkste ongewenste effecten zijn letsels ter hoogte van de retina.
- *Leflunomide* is een recent ontwikkeld immunosuppressivum, en lijkt even doeltreffend als methotrexaat. Leflunomide kan worden voorgesteld wanneer methotrexaat onvoldoende doeltreffend is of niet goed verdragen wordt. Zijn voornaamste ongewenste effecten zijn levertoxiciteit, die ernstig kan zijn, en opportunistische infecties.
- *D-penicillamine* en *goudzouten* worden niet meer aanbevolen.

Wat is de plaats van de TNF-remmers?

De TNF-remmers zijn potente immunosuppressiva gericht tegen TNF (*Tumor Necrosis Factor*), een cytokine betrokken in het inflammatoire proces van reumatoïde artritis. *Etanercept, infliximab en adalimumab* zijn op dit ogenblik de drie producten van deze nieuwe klasse. Het effect op de klinische evolutie treedt in het algemeen vlugger op voor de TNF-remmers (binnen enkele weken) dan voor de andere *disease modifiers*, maar hun doeltreffendheid op lange termijn is nog niet goed bekend. Ze kunnen ernstige infecties (b.v. tuberculosis) veroorzaken, en gebruik van deze middelen gedurende lange termijn is reden van bezorgdheid in verband met het risico van kanker (b.v. lymfoom) en auto-immuunziekten.

Gezien er maar zeer weinig vergelijkende gegevens zijn met andere *disease modifiers*, en gezien de meeste studies met TNF-remmers uitgevoerd werden bij patiënten in een gevorderd stadium van de ziekte, moet hun gebruik in principe voorbehouden worden voor patiënten met reumatoïde artritis weerstandig aan andere *disease modifiers*. Er zijn geen studies beschikbaar waarbij de TNF-remmers onderling werden vergeleken.

Monotherapie of associatie van disease modifiers ?

In het vroege stadium van de ziekte tonen bepaalde gecontroleerde gerandomiseerde studies dat starten van een basisbehandeling met een associatie van *disease modifiers* doeltreffender is dan monotherapie. Er zijn echter geen studies waarin het effect van onmiddellijk starten van meerdere *disease modifiers* werd vergeleken met het effect van starten met één enkele *disease modifier* en eventueel toevoegen van andere *disease modifiers* in functie van de evolutie van de ziekte. Daarenboven laten de op dit ogenblik beschikbare gegevens niet toe de meest doeltreffende associatie van *disease modifiers* aan te duiden. Rekening houdend met deze onzekerheden en met de ongewenste effecten van de *disease modifiers* verkiezen vele reumatologen nog de behandeling te starten met één enkele *disease modifier* in associatie met een NSAID en eventueel met lage doses corticosteroiden.

Bij gevorderde reumatoïde artritis tonen meerdere gerandomiseerde gecontroleerde studies dat een associatie van meerdere *disease modifiers* de symptomen beter verlicht dan monotherapie.

Belangrijke referenties

Anoniem. Les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde. *La Revue Prescrire* 2003;23: 616-17

Wiersma TJ, Flikweert S, Van Den Bosch WJHM: Samenvatting van de standaard "Reumatoïde artritis" (eerste herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:559-64 + commentaren (blz. 556-58)

Olsen N, Stein MC: New drugs for rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2004;350:2167-79

O'Dell J: Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2004;350:2591-2602

Specialiteitsnamen

In de tabel hieronder wordt voor de verschillende *disease modifiers* een prijs-schatting gegeven voor een behandeling gedurende één maand, aan de posologie die ernaast wordt vermeld. Vanzelfsprekend is deze posologie slechts richting-gevend. De terugbetalingsvoorwaarden van het R.I.Z.I.V. voor de genees-middelen opgenomen in hoofdstuk IV (akkoord van de adviserend geneesheer) worden voor bepaalde geneesmiddelen onder de tabel vermeld.

<i>Actieve Bestanddelen</i>	<i>Specialiteits-namen</i>	<i>Posologie voor de gegeven prijs-schatting</i>	<i>Prijsschatting voor één maand behandeling</i>
Methotrexaat	Ledertrexate®	10 mg/week	euro 2,50 (a)
Sulfasalazine	Salazopyrine®	2 g p.d.	euro 15,50 (b)
Hydroxychloroquine	Plaquenil®	200 mg p.d.	euro 4,50 (b)
Auranofine	Ridaura®	6 mg p.d.	euro 49,00 (b)
Leflunomide ¹	Arava®	10 mg p.d.	euro 54,00 (b!)
Infliximab ²	Remicade®	100 mg 2 x/maand	euro 1.190 H.G.
Etanercept ³	Enbrel®	25 mg 2 x/week	euro 1.190 (b!)
Adalimumab ⁴	Humira®	40 mg 2 x/week	euro 1.180 (b!)

Terugbetalingsvoorwaarden

(laatst geraadpleegd op 16 februari 2005; voor meer details zie: www.riziv.be, selecteer achtereenvolgens “Geneesmiddelen en andere...”, “Geneesmiddelen”, “Farmaceutische specialiteiten”, en “Databanken met zoekfunctie”).

- ¹ Leflunomide: bij reumatoïde artritis in geval van onvoldoende antwoord aan sulfasalazine of methotrexaat, in aanwezigheid van minstens 6 pijnlijke gewrichten waarvan 4 gezwollen gewrichten.
- ² Infliximab: bij reumatoïde artritis, in associatie met methotrexaat, in geval van onvoldoende antwoord aan minstens twee *disease modifiers* waaronder methotrexaat, in aanwezigheid van minstens 8 aangetaste gewrichten, en in afwezigheid van evolutieve tuberculose.
- ³ Etanercept: bij reumatoïde artritis, in geval van onvoldoende antwoord aan minstens twee *disease modifiers* waaronder methotrexaat, in aanwezigheid van minstens 8 aangetaste gewrichten, en in afwezigheid van evolutieve tuberculosis.
- ⁴ Adalimumab: bij reumatoïde artritis, bij onvoldoende antwoord aan minstens twee *disease modifiers* waaronder methotrexaat, in aanwezigheid van minstens 8 aangetaste gewrichten, en in afwezigheid van evolutieve tuberculosis.