

BASISBEHANDELING VAN REUMATOÏDE ARTRITIS

De basisbehandeling met *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's) is de hoeksteen van de medicamenteuze aanpak van reumatoïde artritis. De huidige aanbevelingen pleiten voor een vroegtijdige en intensieve aanpak met het doel klinische en radiologische remissie, of een zo laag mogelijke ziekteactiviteit te bereiken binnen de eerste 3 à 6 maanden. Methotrexaat, een klassiek DMARD, aan een voldoende hoge dosis, is de eerste keuze. Bij zeer actieve vormen van de ziekte kan het echter nodig zijn om reeds van bij het begin te behandelen met een associatie van DMARD's, al of niet met glucocorticoïden. Er is geen evidentie dat in het vroege stadium van de ziekte associëren van een klassieke DMARD en een biologisch middel zoals een TNF-remmer, doeltreffender is dan associëren van een klassieke DMARD en een glucocorticoïd. Mede rekening houdend met de kostprijs en de terugbetalingsvoorwaarden van de TNF-remmers, moet hun gebruik voorbehouden worden voor patiënten met actieve en evolutieve vormen van reumatoïde artritis die onvoldoende reageren op minstens twee klassieke DMARD's, waaronder methotrexaat.

Reumatoïde artritis is een chronische immuunziekte die gepaard gaat met gewrichtssymptomen (pijn, zwelling, stijfheid, bewegingsbeperking), soms met algemene symptomen (moeheid, koorts, zweten, gewichtsverlies) en systemische aantasting (nodules, longaantasting, vasculitis...). Reumatoïde artritis manifesteert zich klassiek door een symmetrische polyartritis ter hoogte van handen of voeten. In de loop van de ziekte kan echter eender welk gewricht worden aangetast, met inbegrip van de grote gewrichten. De ziekte kan ook atypisch verlopen (mono- of oligo-artritis). Uiteindelijk kan gewrichtsdestructie optreden, en op lange termijn is er een verhoogd risico van cardiovasculaire aandoeningen en osteoporose. De aanpak van reumatoïde artritis is multidisciplinair en berust op medicamenteuze en niet-medicamenteuze (kinesitherapie, ergotherapie, psychologische ondersteuning) maatregelen. De medicamenteuze behandeling van

reumatoïde artritis werd reeds besproken in de Folia van maart 2005 en februari 2008. De symptomatische behandeling betreft de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en de glucocorticoïden. De basisbehandeling met *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD's) vormt de hoeksteen van de medicamenteuze aanpak, en omvat de klassieke DMARD's (zoals methotrexaat, leflunomide, sulfasalazine en de antimalariamiddelen chloroquine en hydroxychloroquine) alsook de meer recent ontwikkelde DMARD's, in het bijzonder de biologische middelen. Naast de DMARD's hebben ook de glucocorticoïden een gunstig effect op de evolutie van de ziekte. De aanpak van reumatoïde artritis is de laatste jaren sterk geëvolueerd; dit artikel baseert zich vooral op de aanbevelingen die onlangs gepubliceerd werden door het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en de *European League Against Rheumatism* (EULAR).

Doel van de behandeling

Het doel van de behandeling van reumatoïde artritis is het bereiken van klinische en radiologische remissie, of van een zo laag mogelijke ziekteactiviteit binnen de eerste 3 à 6 maanden. Meerdere gerandomiseerde gecontroleerde studies toonden inderdaad een gunstig effect van een vroegtijdige en intensieve aanpak op de evolutie van de klinische symptomen, de gewrichtsdestructie, de functionaliteit en de levenskwaliteit op lange termijn.

Het is daarom aanbevolen elke patiënt bij wie reumatoïde artritis vermoed wordt, zo vlog mogelijk door te verwijzen naar een reumatoloog, en als de diagnose bevestigd wordt, zonder uitstel een basisbehandeling met een DMARD te starten. Vervolgens moet de behandeling regelmatig geëvalueerd worden (om de 2 maanden) en aangepast om het beoogde doel binnen de 3 à 6 maanden te bereiken (“treat to target”).

Basisbehandeling

Meerdere geneesmiddelen worden voorgesteld als basisbehandeling. Men onderscheidt enerzijds de klassieke DMARD's zoals methotrexaat, leflunomide, sulfasalazine en de antimalariamiddelen chloroquine en hydroxychloroquine, en anderzijds de meer recente DMARD's, in het bijzonder de biologische middelen zoals de TNF-remmers (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), abatacept, rituximab en tocilizumab. In België bestaan er geen specialiteiten meer op basis van goudzouten. Hoewel de glucocorticoïden niet tot de DMARD's worden gerekend, beïnvloeden ze de evolutie van de ziekte eveneens gunstig.

Wat is de eerstekeuzebehandeling?

Methotrexaat is doeltreffend zowel op de klinische symptomen als op de radiologische tekenen van reumatoïde artritis, en is de eerste keuze. Methotrexaat wordt oraal in één gift per week toegediend; de startdosis is gewoonlijk 7,5 à 15 mg per week en kan progressief opgedreven worden tot 25 mg per week. De wekelijkse dosis kan eventueel verdeeld worden over drie innamen met telkens een interval van 12 uur. De voornaamste ongewenste effecten van methotrexaat bij de doses gebruikt bij reumatoïde artritis zijn hepatotoxiciteit, gastro-intestinale last, hematologische stoornissen en, zelden, longaantasting. Foliumzuurtekort kan de toxiciteit van methotrexaat verhogen, en toediening van foliumzuur (magistrale bereiding) in een dosis van 5 à 10 mg per week, ofwel dagelijks toegediend (1 mg per dag), ofwel wekelijks toegediend (5 mg per week), laat toe bepaalde ongewenste effecten van methotrexaat te verminderen (bv. de gastro-intestinale en hematologische stoornissen) [zie Folia april 2006].

Leflunomide en *sulfasalazine* kunnen bij de vroegtijdige aanpak een alternatief zijn in geval van contra-indicatie of intolerantie voor methotrexaat, maar hun doeltreffendheid en veiligheid zijn minder onderbouwd. De antimalariamiddelen *chloroquine* en *hydroxychloroquine* lijken minder doeltreffend dan de andere DMARD's maar ze worden soms gebruikt, bv. bij mildere vormen van reumatoïde artritis of in associatie. Methotrexaat en leflunomide zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, maar ook vóór de conceptie (methotrexaat gedurende 3 à 6 maanden vóór de conceptie, leflunomide gedurende 1 à 2 jaar vóór de conceptie).

Monotherapie of associatie van DMARDs ?

Er wordt algemeen aanvaard dat patiënten met een gunstige prognose dikwijls goed reageren op een monotherapie met methotrexaat. Patiënten met een ernstige en agressieve vorm reageren daarentegen beter op een startbehandeling die ook een glucocorticoïd bevat. Studies tonen dat toevoegen van een ander DMARD (klassiek DMARD of biologisch middel) aan methotrexaat de doeltreffendheid verhoogt, en dit zowel voor wat betreft de klinische symptomen als de radiologische tekenen van reumatoïde artritis.

- Volgens de EULAR-aanbevelingen is toediening van een klassiek DMARD (gewoonlijk methotrexaat), eventueel geassocieerd aan een glucocorticoïd in lage dosis (max. 10 mg prednisolon of equivalent per dag), de eerste keuze in het vroege stadium van de ziekte. Bij onvoldoende doeltreffendheid van methotrexaat na een behandeling gedurende 6 maanden dient een ander klassiek DMARD geassocieerd te worden. Een biologisch middel, meestal een TNF-remmer, kan aan methotrexaat toegevoegd worden als er geen respons optreedt op de klassieke DMARD's en als er factoren zijn die wijzen op een ongunstige prognose (bv. hoog gehalte aan antilichamen zoals de reumatoïde factor of anti-CCP-antilichamen, hoge activiteitsscore van de ziekte, hoge inflammatoire parameters, vlug optreden van gewrichtserosies). Volgens een artikel dat recent verscheen in de *British Medical Journal*, lijkt de meerwaarde van de biologische middelen echter beperkt in absolute waarden.

- Volgens de NICE-aanbevelingen wordt best van bij het begin een associatie van klassieke DMARD's (methotrexaat +

minstens één ander klassiek DMARD) samen met glucocorticoïden gedurende een korte tijd voorgesteld, behalve bij contra-indicatie (bv. omwille van comorbiditeit of bij zwangerschap). TNF-remmers zijn enkel te overwegen bij onvoldoende doeltreffendheid van minstens twee klassieke DMARD's (waaronder methotrexaat) gedurende 6 maanden.

Men is het er momenteel niet over eens welke aanpak de beste is. Men dient ook rekening te houden met de terugbetalingsvoorwaarden van het RIZIV (zie verder).

Wat is de rol van de glucocorticoïden ?

Glucocorticoïden hebben, naast hun anti-inflammatoir symptomatisch effect, ook een gunstig effect op de evolutie van de ziekte. Een systematisch overzicht van gerandomiseerde studies vond dat orale toediening van glucocorticoïden (7,5 à 10 mg prednisolon per dag of equivalent) samen met een DMARD of met een associatie van DMARD's, de gewrichtsdestructie vermindert en de symptomen verbetert. Gezien glucocorticoïden de ziekteactiviteit vlug verminderen, kunnen ze nuttig zijn bij het starten van een basisbehandeling (soms aan hogere doses met daarna vermindering van de dosis). Omwille van de risico's van een langdurige behandeling met glucocorticoïden wordt, van zodra de symptomen onder controle zijn, deze behandeling echter best gestopt, of wordt de dosis zo laag mogelijk gehouden.

De biologische middelen

De biologische middelen omvatten de TNF-remmers (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab) evenals abatacept, rituximab en tocilizumab.

- Gezien de ruimere ervaring met de TNF-remmers zijn deze middelen op dit ogenblik

de eerste keuze wanneer een biologisch middel nodig is, bv. bij onvoldoende doeltreffendheid van een associatie van klassieke DMARD's. Bij gebrek aan direct vergelijkende studies tussen de TNF-remmers onderling is het niet mogelijk een voorkeur uit te spreken voor een van deze middelen. De TNF-remmers worden in principe toegediend in associatie met methotrexaat, gezien de grotere doeltreffendheid van deze associatie ten opzichte van elk afzonderlijk gebruikt geneesmiddel. Er is geen evidentie dat in een vroeg stadium van de ziekte onmiddellijk associëren van een klassieke DMARD en een TNF-remmer doeltreffender is dan associëren van een klassieke DMARD en een glucocorticoïd. Daarenboven dient men rekening te houden met de kostprijs en de terugbetalingsvoorwaarden [n.v.d.r.: in België worden de TNF-remmers in het kader van reumatoïde artritis slechts terugbetaald door het RIZIV bij onvoldoende effect van een voorafgaand optimaal gebruik van minstens twee klassieke DMARD's (achtereenvolgend of in associatie) waaronder methotrexaat (situatie op 01/08/11)].

De voornaamste ongewenste effecten van de TNF-remmers zijn allergische (lokale of algemene) reacties en een verhoogde gevoeligheid voor bacteriële of virale infecties, met mogelijke reactivatie van tuberculose [zie Folia september 2005]. Er zijn suggesties dat het gebruik van deze geneesmiddelen geassocieerd is aan een verhoogd risico van lymfoom [zie Folia januari 2010], maar het is niet duidelijk bewezen dat dit risico hoger is bij patiënten behandeld met een TNF-remmer dan bij andere patiënten met reumatoïde artritis, wat ook de behandeling is. In de SKP's van de specialiteiten op basis van een TNF-remmer wordt gebruik tijdens de zwangerschap ontraden gezien het gebrek aan gegevens. Met sommige TNF-remmers

lijkt de ervaring, hoewel beperkt, echter geruststellend en er wordt daarom gesuggereerd dat de TNF-remmers een alternatief kunnen zijn wanneer teratogene DMARD's zoals methotrexaat en leflunomide, gestopt moeten worden vóór een zwangerschap.

- Wanneer de TNF-remmers niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden, kunnen volgens NICE en EULAR andere biologische middelen overwogen worden zoals abatacept, rituximab of tocilizumab, bij voorkeur in associatie met methotrexaat. De beschikbare gegevens laten niet toe een van deze geneesmiddelen te verkiezen boven de andere. [N.v.d.r.: in België worden abatacept en tocilizumab terugbetaald door het RIZIV onder dezelfde voorwaarden als de TNF-remmers; rituximab wordt slechts terugbetaald bij falen van een basisbehandeling met minstens één TNF-remmer]. Zoals alle immunomodulators kunnen deze middelen het optreden van infecties bevorderen. Gezien het gebrek aan gegevens, zijn deze biologische middelen te vermijden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die wensen zwanger te worden.

Stoppen van de behandeling

Bij patiënten met persisterende klinische remissie vraagt men zich dikwijls af of de basisbehandeling mag verminderd of gestopt worden. Het stoppen van de basisbehandeling kan een inflammatoire opstoot uitlokken, en een progressieve en trage vermindering van de basisbehandeling is dan ook slechts te overwegen bij langdurige remissie (meer dan 6 maanden), en in overleg met de reumatoloog en de patiënt.

Referenties

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website www.bcfi.be