

# Doelgerichte behandelingsstrategie van reumatoïde artritis

## Referentie

Markusse IM, Akdemir G, Dirven L et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;164:523-31. DOI: 10.7326/M15-0919

## Duiding

René Westhovens, Dienst Reumatologie, UZ Gasthuisberg, Leuven

## Klinische vraag

Wat is na 10 jaar het effect van 4 doelgerichte behandelingsstrategieën op functioneren en radiologische gewrichtsschade bij patiënten met beginnende reumatoïde artritis (RA)?

## Achtergrond

De BeSt (Behandel Strategieën in RA)-studie toonde aan dat een initiële combinatietherapie met prednison of met infliximab na 1 jaar resulteerde in meer functionele verbetering en minder radiologische gewrichtsschade dan een sequentiële of step-upcombinatietherapie (1). De onderzochte behandelingsstrategieën verliepen gecontroleerd en doelgericht. Hierbij werd de initiële (combinatie)-therapie op basis van frequente metingen van de ziekteactiviteit aangepast om vooropgestelde doelstellingen te bereiken. Deze publicatie rapporteert de resultaten van deze aanpak na 10 jaar follow-up.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- 508 patiënten ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 54 (SD 13) jaar), ongeveer 70% vrouwen, met sinds minder dan 2 jaar (mediaan 23 weken) symptomen van actieve reumatoïde artritis (RA) volgens de **criteria van de American College of Rheumatology**; een gemiddelde **Disease Activity Score (DAS)-score** 4,4 en een functiebeperking met gemiddelde **Health Assessment Questionnaire (HAQ)-score** 1,4 bij inclusie; rekrutering in 2 universitaire en 18 niet-universitaire ziekenhuizen in Nederland
- exclusiecriteria: voorafgaande behandeling met Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD's), maligniteiten in de laatste 5 jaar, beenmerghypoplasie, zwangerschap en zwangerschapswens, ongecontroleerde diabetes mellitus, lever- en nierfunctiestoornissen, alcohol- en drugsmisbruik.

### Onderzoeksopzet

Open label gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek

- met 4 onderzoeksarmen:
  - sequentiële monotherapie, startend met methotrexaat (MTX)
  - step-upcombinatietherapie, startend met MTX
  - initiële combinatietherapie met MTX, sulfasalazine en prednison
  - initiële combinatietherapie met MTX en infliximab
- voor elke strategie voorzag het protocol aanpassingen van de therapie op basis van de ziekteactiviteit, gemeten tijdens driemaandelijke raadplegingen: bij een DAS >2,4 werd de medicatie gewijzigd of werd de dosis opgedreven; bij een DAS ≤2,4 gedurende ≥6 maanden werd de medicatie afgebouwd en bij een DAS ≤1,6 gedurende ≥6 maanden werd de medicatie gestopt
- follow-up: 10 jaar met driemaandelijke bezoeken om de functionele status na te gaan, laboratoriumtesten uit te voeren en ongewenste effecten te registreren; jaarlijkse radiografie van handen en voeten.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: verschil in fysiek functioneren gemeten met de HAQ-score tijdens 10 jaar follow-up; verschil in toename ten opzichte van de beginwaarde van radiologische gewrichtsschade van handen en voeten gemeten met de gemodificeerde **Sharp-Van der Heijde (SHS)-score** na 10 jaar follow-up
- secundaire uitkomstmaten: tijd tot respons (DAS  $\leq 2,4$ ), incidentie van ongewenste effecten en ernstige ongewenste effecten (zoals levensbedreigende aandoening, overlijden, maligniteit, hospitalisatie, congenitale afwijking), gestandaardiseerde mortaliteitsratio ten opzichte van de globale populatie
- zowel intention to treat als per protocolanalyse.

## Resultaten

- studie-uitval bedroeg 38%
- gedurende een follow-up van 10 jaar was er geen verschil in HAQ-score tussen de 4 behandelingsstrategieën ( $p < 0,12$ ); na een daling in het eerste jaar (1) bleef de HAQ-score stabiel tijdens de verdere follow-up
- na een follow-up van 10 jaar was er geen verschil in radiologische schade tussen de 4 behandelingsstrategieën ( $p = 0,085$ ;  $p = 0,061$ ;  $p > 0,10$  voor de verschillende vergelijkingen); tijdens de follow-up van 10 jaar nam de SHS-score mediaan toe met 1,5 (IQR 0,0 tot 6,0) tot 3 (IQR 0,3 tot 11,13)
- alleen tijdens het eerste jaar was er in de groepen met initiële combinatietherapie meer respons (DAS  $< 2,4$ ) (1); na 10 jaar had respectievelijk 84%, 77%, 83% en 84% een DAS  $\leq 2,4$  ( $p = 0,72$  voor het verschil) en respectievelijk 51%, 49%, 53% en 53% een DAS  $\leq 1,6$  ( $p = 0,94$  voor het verschil)
- gedurende een follow-up van 10 jaar was er geen verschil in ongewenste effecten ( $p = 0,159$ ), noch in ernstige ongewenste effecten ( $p = 0,47$ ) tussen de 4 behandelingsstrategieën
- tussen de behandelingsstrategieën was er geen verschil ( $p = 0,81$ ) in mortaliteitsratio ten opzichte van de globale populatie (1,16 met 95% BI van 0,92 tot 1,46).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met recent ontstane reumatoïde artritis een initiële (tijdelijke) combinatietherapie resulteert in een vluggere klinische verbetering en dat een doelgerichte behandeling bepalend is voor de resultaten op lange termijn. Medicatievrije remissie met preventie van functionele achteruitgang en van klinisch relevante radiologische gewrichtsschade, alsook het bereiken van een normale overleving zijn realistische uitkomsten.

## Financiering van de studie

Nederlands College van Zorgverzekeraars, Schering-Plough en Janssen.

## Belangenconflicten van de auteurs

De sponsors waren niet betrokken bij de studie-opzet, de follow-up, de gegevensverzameling en -analyse en de publicatie.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

In deze niet-geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studie wou men bij zoveel mogelijk patiënten een goede inflammatoire ziektecontrole bekomen. Men vergeleek verschillende behandelingsstrategieën die tijdens de follow-up aangepast konden worden. Die opzet is voor de dagelijkse praktijk veel relevanter dan een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie waarbij men 2 therapieën vergelijkt zonder aanpassingen van de therapie bij follow-up toe te laten. Functionaliteit en radiologische gewrichtsschade zijn gemeten met gevalideerde meetinstrumenten. De specifiek opgeleide onderzoeksverpleegkundigen die instonden voor de follow-up, waren blind voor de toewijzing. Ook de radiografieën zijn op een geblindeerde manier door 2 radiologen onafhankelijk

van elkaar beoordeeld. De **interobservercoëfficiënt** tussen die twee was 0,96 (95% BI tussen 0,95 en 0,97). Voor de analyse van de HAQ-score maakte men terecht gebruik van een lineair mixed model (2). De studie-uitval bedroeg 38%. Patiënten die uitvielen, waren ouder en hadden hogere HAQ-scores wat tot een overschatting van het behandel-effect geleid kan hebben. Bovendien was de uitval lager voor de initiële combinatietherapie met MTX en infliximab ( $p < 0,031$ ) en ook dit onevenwicht kan de resultaten vertekend hebben.

### **Interpretatie van de resultaten**

Deze publicatie van de BeSt-studie toont aan dat het toepassen van een doelgerichte behandelingsstrategie met driemaandelijke aanpassing van de therapie om de ziekteactiviteit onder een afgesproken niveau te houden, na 10 jaar resulteert in een duurzame onderdrukking van de ziekteactiviteit (ongeveer 50% remissie en 80% lagere ziekteactiviteit), alsook in het vrijwaren van radiologische gewrichtsschade en functieverlies. Het succes van een dergelijke benadering werd reeds eerder gerapporteerd in de TICORA (Tight Control for Rheumoid Arthritis)-studie (3). In deze studie bleek de behandeling met als doel een  $DAS \leq 2,4$  superieur te zijn ten opzichte van de routinebehandeling die geen rekening hield met ziekteactiviteit. De tot op heden als onvermijdbaar beschouwde evolutie naar gewrichtsdestructie, beperking en handicap bij reumatoïde artritis zou dus met dergelijke aanpak vermeden kunnen worden. Dit kan bovendien gebeuren zonder toename van (ernstige) ongewenste effecten. Ook de overleving van reumapatiënten zou met deze strategie kunnen normaliseren. Naar analogie hiermee toonden de NEO-RACo- (4) en de CAMERA-studie (5) aan dat het bekomen van een lage ziekteactiviteit een haalbare uitkomstmaat is.

Uit een vergelijking tussen de groepen blijkt ook dat biologische therapieën zoals TNF-blokkers in het initiële stadium van de ziekte weinig meerwaarde bieden. Deze vaststelling wordt bevestigd door een recente meta-analyse (6). Om de ziekteactiviteit initieel onder controle te krijgen bleek een combinatietherapie van methotrexaat en 'klassieke' DMARD's statistisch niet significant te verschillen van een combinatietherapie van methotrexaat en 'biologische' DMARD's. Wanneer of bij welke individuele patiënten in een vroeg stadium toch een biologische therapie ingeschakeld dient te worden, moet echter verder onderzocht worden. Momenteel zijn de klassieke prognostische merkers zoals reumafactor, CCP-antistoffen, genetica... hiervoor niet bruikbaar in de dagelijkse praktijk (7). De Vlaamse CareRA studie (8) toonde aan dat een initiële combinatiebehandeling van methotrexaat en tijdelijk (snel werkende) orale glucocorticoïden (30 mg prednison per dag, over 5 weken te verlagen naar 5 mg per dag en na 28 weken te stoppen) 70% klinische remissie gaf na 1 jaar met weinig functieverlies en nauwelijks radiologische schade. Dit resultaat gold zowel voor patiënten met goede als voor patiënten met slechte 'klassieke' prognostische merkers.

## **Besluit van Minerva**

Deze open label gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat een doelgerichte behandeling bij patiënten met recente reumatoïde artritis na 10 jaar leidt tot een daling van ziekteactiviteit en het vermijden van functieverlies en radiologische gewrichtsschade. Dit resultaat is onafhankelijk van de initieel gestarte (combinatie-)therapie.

## **Voor de praktijk**

Het stellen van de diagnose en het starten van een behandeling bij reumatoïde artritis gebeurt door de huisarts en de reumatoloog samen (9,10). Hierbij moet ook het overleg met de patiënt centraal staan (10). Het doel van de behandeling is de ziekteactiviteit te verlagen en eventueel remissie te bekomen (9,10). De recente Europese richtlijn beveelt aan om in de initiële fase van de ziekte methotrexaat in combinatie met glucocorticoïden (gedurende minder dan 6 maanden) op te starten (10). Het belang van glucocorticoïden werd vroeger reeds aangetoond in meerdere studies (11-13). Bij onvoldoende resultaat kunnen andere klassieke of biologische DMARD's aan de behandeling toegevoegd worden (10). Als de patiënt asymptomatisch blijft, is het mogelijk om de dosis van een bepaald geneesmiddel of het aantal geneesmiddelen bij combinatietherapie te verlagen, terwijl men de ziekteactiviteit verder monitort. De hoger besproken studie onderbouwt het belang van deze doelgerichte behandelingsstrategie. Een snelle diagnose en therapiestart blijft hierbij een belangrijke uitdaging (14).

De toepassing van dergelijke strategie is zeker nog niet uniform, maar de te nemen horden zijn geïdentificeerd wat een verbetertraject mogelijk maakt (15). Daarenboven is het beter begrijpen van de patiënt in de initiële stadia van de ziekte cruciaal voor een optimaal succes van een dergelijke strategie (16).

### Productnamen

- Infliximab = Inflectra<sup>®</sup>, Remicade<sup>®</sup>, Remsima<sup>®</sup>

### Referenties

1. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90. DOI: 10.1002/art.21405
2. Poelman T, Michiels B. Herhaalde metingen, hoe analyseren? *Minerva* 2016;15(6):155-7.
3. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16676-2
4. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis* 2013;72:851-7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201365
5. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-9. DOI: 10.1136/ard.2007.071092
6. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1777. DOI: 10.1136/bmj.i1777
7. De Cock D, Vanderschueren G, Meyfroidt S, et al. The performance of matrices in daily clinical practice to predict rapid radiologic progression in patients with early RA. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:627-31. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.004
8. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:511-2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209212
9. Reumatoïde artritis. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 11/03/2014. Laatste contextuele review: 11/03/2014.
10. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017 (in press March 2017).
11. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)01300-7
12. Westhovens R. Lage dosis prednisolone toegevoegd aan behandeling van reumatoïde artritis. *Minerva* 2006;5(8):126-8.
13. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70. DOI: 10.1002/art.21298
14. De Cock D, Meyfroidt S, Joly, et al. A detailed analysis of treatment delay from the onset of symptoms in early rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2014;43:1-8. DOI: 10.3109/03009742.2013.805242
15. Meyfroidt S, van Hulst L, De Cock D, et al. Factors influencing the prescription of intensive combination treatment strategies for early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2014;43(4):265-72. DOI: 10.3109/03009742.2013.863382
16. Van der Elst K, Meyfroidt S, De Cock D, et al. Unraveling patient-preferred health and treatment outcomes in early rheumatoid arthritis: a longitudinal qualitative study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1278-87. DOI: 10.1002/acr.22824