



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis : the best study

Goekoop-Ruiterman, Y.P.M.

Citation

Goekoop-Ruiterman, Y. P. M. (2008, February 7). *Treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis : the best study*. Department of Rheumatology, Faculty of Medicine / Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/12599>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/12599>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 10

Nederlandse samenvatting

De afgelopen jaren is de lange termijn prognose van patiënten met reumatoïde artritis sterk verbeterd. Er is geleidelijk meer inzicht gekomen in de mechanismen die leiden tot de ontstekingsreactie, hetgeen heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen die gericht zijn tegen deze ontstekingsmediatoren. Daarnaast zijn er betere en nauwkeurigere methoden ontwikkeld om de ziekte activiteit en de schade te vervolgen.

Ondanks het feit dat meerdere onderzoeken hebben aangetoond dat bepaalde geneesmiddelen of combinaties van geneesmiddelen effectiever zijn dan andere, blijft het lastig hoe de beschikbare geneesmiddelen zouden moeten worden gepositioneerd in het beloop van deze chronische ziekte. Hierdoor ontstond de behoefte om een meer praktijkgerichte studie op te zetten, waarin behandelstrategieën in plaats van geneesmiddelen met elkaar werden vergeleken, de BeSt studie. In deze studie worden 4 veelgebruikte strategieën met elkaar vergeleken (Figuur 2, pagina 18-19):

1. Sequentiële monotherapie, waarbij wordt gestart met methotrexaat, en bij onvoldoende onderdrukking van de ziekte-activiteit wordt gewisseld naar een ander geneesmiddel;
2. Step-up combinatietherapie, waarbij wordt gestart met methotrexaat, en bij onvoldoende onderdrukking van de ziekte-activiteit andere geneesmiddelen stap voor stap kunnen worden toegevoegd;
3. Initiële combinatietherapie met methotrexaat, salazopyrine en hoge dosis prednison in afbouwschema;
4. Initiële combinatietherapie met methotrexaat en infliximab.

In de periode april 2000 en augustus 2002 zijn 508 patiënten met recent gediagnosticeerde actieve reumatoïde artritis in de BeSt studie geïnccludeerd en gedurende 2 jaar vervolgd. Het streven was om bij alle patiënten zo snel mogelijk een goede klinische respons te bereiken, dat wil zeggen een Disease Activity Score (DAS) ≤ 2.4 . Om de dagelijkse praktijk zo veel mogelijk na te bootsen, kon de medicatie worden aangepast afhankelijk van de gemeten ziekte activiteit. Indien er onvoldoende klinische respons was (DAS > 2.4), kon de dosis worden verhoogd, worden gewisseld naar een ander geneesmiddel of combinatie, of kon een geneesmiddel worden toegevoegd, afhankelijk van de behandelstrategie waar de patiënt voor gelooft had. Indien er wel voldoende onderdrukking van de ziekte activiteit was (DAS ≤ 2.4), konden geneesmiddelen een voor een worden afgebouwd en gestaakt tot één geneesmiddel in onderhoudsdosering overbleef. De ziekte-activiteit werd iedere 3 maanden gemeten door een onderzoeksverpleegkundige, die niet wist volgens welke behandelstrategie de patiënt behandeld werd. De uitkomst van de DAS werd vervolgens door de behandelend reumatoloog gebruikt om de medicatie aan te passen. De primaire klinische uitkomstmaat was lichamelijk functioneren, iedere 3 maanden gemeten met behulp van de Health Assessment Questionnaire (HAQ). De primaire radiologische uitkomstmaat was de verandering in Sharp-van der Heijde score voor gewrichtsschade. Bij inclusie en ieder jaar daarna werden röntgenfoto's van handen, polsen en voeten gemaakt. Deze foto's werden beoordeeld door twee getrainde scorers, die geblindeerd waren voor de identiteit van de patiënt, de behandelgroep en voor de volgorde van de foto's in de tijd.

KLINISCHE UITKOMSTEN

De patiënten die gestart zijn met een combinatie van geneesmiddelen hadden een snellere verlichting van klachten en verbetering van functioneren dan de patiënten die gestart zijn met één enkel geneesmiddel, maar na 1 jaar waren deze initiële verschillen verdwenen (hoofdstuk 3 en 4). In de groepen sequentiële monotherapie en step-up combinatietherapie moesten patiënten wel vaker van medicatie wisselen om een DAS ≤ 2.4 te bereiken. Na 2 jaar waren 38% tot 46% van de patiënten in alle groepen in klinische remissie (DAS < 1.6). Dit opmerkelijke resultaat is waarschijnlijk het gevolg van het systematisch meten van de ziekte-activiteit en de daaraan gekoppelde aanpassingen van de medicatie. Vanuit de hypothese dat intensief monitoren van de ziekte-activiteit beter is, zijn de resultaten van DAS-gestuurd behandelen (gegevens uit de BeSt studie, groep 1 en 2) vergeleken met routine behandeling (gegevens uit de Early Arthritis Clinics van Leiden en Amsterdam). De resultaten van deze vergelijking staan vermeld in hoofdstuk 5. Ondanks het feit dat de patiënten met DAS-gestuurde behandeling ernstigere ziektekenmerken hadden dan de patiënten die routine behandeling kregen, hadden de DAS-gestuurde patiënten na 1 jaar follow-up een betere functie en minder ziekte-activiteit. Vergelijkbare resultaten zijn gevonden in eerdere studies, waarin intensief monitoren en aanpassen van de medicatie gunstiger bleek te zijn dan routine behandeling. In de groep patiënten met routine behandeling werd minder progressie van gewrichtsschade gezien. Echter, de patiënten met de DAS-gestuurde behandeling hadden bij inclusie ernstigere ziektekenmerken en een hogere voorspelde progressie van gewrichtsschade dan de patiënten met de routine behandeling, en desondanks een adequate remming van hun voorspelde gewrichtsschade progressie.

Een extra argument voor het gunstige effect van intensief monitoren is de opmerkelijk lage progressie van radiologische gewrichtsschade in alle behandelgroepen van de Best studie, waaronder ook de meest conservatieve behandelstrategieën, zeker wanneer wordt meegenomen dat de patiënten in de BeSt studie een hoge ziekte-activiteit en slechte prognostische factoren hadden op het moment van inclusie, met een gemiddelde DAS van 4.4, een positieve reumafactor bij 65% van de patiënten en erosies van de gewrichten bij 72% van de patiënten.

RADIOLOGISCHE UITKOMSTEN

Gedurende de 2 jaar follow-up hadden de patiënten die behandeld werden met sequentiële monotherapie of step-up combinatietherapie meer progressie van gewrichtsschade dan de patiënten die behandeld werden met initiële combinatietherapie met hoge doses prednison of infliximab. Daarnaast waren er in de sequentiële monotherapie en step-up combinatietherapie groep meer patiënten met veel progressie van schade. Deze verschillen zouden kunnen worden toegeschreven aan het eerder effectief onderdrukken van de ziekte-activiteit in de initiële combinatietherapie groepen, maar zouden ook het gevolg kunnen zijn van specifieke geneesmiddel effecten van prednison en infliximab. Voor verschillende TNF-antagonisten is aangetoond dat behandeling met deze middelen de progressie van

gewrichtsschade kan onderdrukken onafhankelijk van de ziekte-activiteit. Jeska de Vries-Bouwstra toonde in een subanalyse van de BeSt studie aan dat patiënten die vroeg en blijvend in remissie kwamen met methotrexaat monotherapie, meer progressie van gewrichtsschade hadden dan patiënten die vroeg en blijvend in remissie in remissie zijn gekomen met initiële combinatietherapie.

De verschillen in mediane progressie van gewrichtsschade zijn statistisch significant, maar in de 2 jaar follow-up periode nauwelijks klinisch relevant. Echter, reumatoïde artritis is een chronische ziekte en een klein verschil in progressie van gewrichtsschade in de eerste jaren van de ziekte zou klinisch relevant kunnen worden op de langere termijn. Daarnaast is aangetoond dat radiologische progressie van gewrichtsschade over de tijd is geassocieerd met een afname van lichamelijk functioneren, onafhankelijk van de ziekte-activiteit.

TOXICITEIT

Er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen in toxiciteit tussen de verschillende behandelgroepen gedurende de eerste 2 jaar follow-up. Het enigszins hogere aantal patiënten met een ernstige bijwerking in groep 3 kan worden toegeschreven aan een klein aantal patiënten die enkele malen zijn opgenomen in het ziekenhuis om redenen die niet aan de behandeling of de reumatoïde artritis toe te schrijven zijn. Het blijft belangrijk om toxiciteit en met name het optreden van infecties, maligniteiten en cardiovasculaire bijwerkingen, nauwgezet te blijven monitoren. Aangezien het percentage patiënten in iedere behandelgroep dat werd behandeld met monotherapie of met combinatietherapie met prednison of infliximab nog steeds veranderde na 2 jaar follow-up, zou het goed kunnen dat in de toekomst de risico's op bijwerkingen zullen verschuiven tussen de behandelgroepen.

VOORKEUR VAN DE PATIENT

De meeste klinische trials focussen op klinische en radiologische effectiviteit van een behandeling en kijken niet zozeer naar de voorkeuren van de patiënt. Voor de succesvolle implementatie van de resultaten van onderzoeken zoals de BeSt studie zijn niet alleen de uitkomsten van het onderzoek van belang, maar spelen ook de persoonlijke ervaringen van de patiënten mee bij de bereidheid de nieuwe bevindingen te accepteren. Om meer inzicht te krijgen in de voorkeuren van de patiënten, is tijdens de looptijd van het BeSt onderzoek een vragenlijst gestuurd naar alle patiënten. De resultaten hiervan staan beschreven in hoofdstuk 6. De meeste patiënten gaven aan veel of heel veel verbeterd te zijn met de behandeling die ze hebben gekregen en vonden hun huidige gezondheidstoestand, inclusief de medicijnen die ze daarvoor in moesten nemen, acceptabel voor het volgende jaar. Opvallend was dat de patiënten die initiële combinatietherapie met prednison hebben gekregen over het algemeen minder tevreden waren met het effect van de behandeling dan de patiënten die initiële combinatietherapie met infliximab hebben gekregen, terwijl de klinische uitkomsten na 2 jaar vergelijkbaar waren (hoofdstuk 4). Ongeveer de helft van

de patiënten had geen speciale voorkeur voor of afkeer van een bepaalde behandeling, 33% hoopte te loten voor combinatietherapie met infliximab en 38% hoopte juist niet te loten voor combinatietherapie met prednison. Deze negatieve perceptie was minder sterk voor de patiënten die daadwerkelijk behandeld waren met prednison. Desondanks had de helft van de patiënten die behandeld was met prednison er een hekel aan het middel te moeten slikken, ondanks de goede klinische verbetering en het feit dat een groot deel van de patiënten de prednison al had kunnen stoppen. Slechts 8% van de patiënten gaf aan een hekel te hebben aan een behandeling in het ziekenhuis met een geneesmiddel dat via een infuus wordt toegediend. De meerderheid van de patiënten zou met een combinatie met een nieuw middel, infliximab, behandeld willen worden wanneer de diagnose reumatoïde artritis op dit moment zou worden gesteld.

VOORKEUR VAN DE ARTS

De inzichten in de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis veranderen snel en artsen moesten hun behandelingsstrategie over de jaren regelmatig aanpassen. Slechts 20 jaar geleden bestond de initiële behandeling van patiënten met reumatoïde artritis nog uit non-steroidal-anti-inflammatoire drugs (NSAIDs). Sindsdien worden disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) steeds vaker voorgeschreven en lijkt het concept van vroege behandeling onder reumatologen wijd te zijn verspreid. In 1997 liet de COBRA trial zien dat de initiële combinatie van methotrexaat, sulfasalazine en hoge dosis prednison effectiever was dan sulfasalazine monotherapie. Echter, de resultaten van deze studie zijn nooit op grote schaal geïmplementeerd in de dagelijkse praktijk en op dit moment wordt een aparte implementatiestudie gedaan in Nederland. Verschillende onderzoeken hebben een gunstig effect laten zien van TNF-antagonisten ten opzichte van methotrexaat monotherapie, maar de hoge kosten van deze behandeling en onzekerheden over de veiligheid van de middelen hebben de introductie bij patiënten met recent gediagnosticeerde reumatoïde artritis in de meeste landen vooralsnog verhinderd. Aangezien voorkeuren van artsen de implementatie van de resultaten van de BeSt studie zouden kunnen beïnvloeden, hebben alle artsen bij inclusie van een nieuwe patiënt een vragenlijst gekregen over voorkeuren voor behandeling. De resultaten van deze enquête, beschreven in hoofdstuk 7, laten zien dat artsen bij aanvang van de BeSt studie conservatief waren. Er was een sterke voorkeur voor methotrexaat monotherapie als initiële behandeling. Initiële combinatietherapie had alleen de voorkeur bij reumafactor positieve patiënten met meer tekenen van actieve ontsteking. Aangezien uit het BeSt onderzoek blijkt dat initiële combinatietherapie een snellere klinische verbetering geeft en minder progressie van gewrichtsschade, zullen artsen hun voorkeuren opnieuw moeten bijstellen.

KOSTEN-EFFECTIVITEIT

Infliximab en andere TNF-antagonisten zijn erg dure geneesmiddelen vergeleken tot de

traditionele antireumata en prednison. Om te onderzoeken of de hogere kosten van infliximab acceptabel zijn voor de maatschappij, is een kosten-effectiviteits analyse verricht waarvan de resultaten zijn weergegeven in hoofdstuk 8. Kwaliteit van leven, welke werd geëvalueerd met behulp van verschillende meetinstrumenten, verbeterde het meest bij patiënten die behandeld werden met initiële combinatietherapie met infliximab. Zoals verwacht werden de directe medische kosten grotendeels bepaald door de kosten van infliximab. De indirecte maatschappelijke kosten waren met name afhankelijk van het ziekteverzuim. Productiviteit kan worden berekend met behulp van verschillende methoden. De friction cost methode gaat uit van het perspectief van de werkgever en beschouwd alleen de niet gewerkte uren als verlies die vallen in de periode dat de werkgever zich moet aanpassen aan de nieuwe situatie (6 maanden). De human capital methode gaat uit van het perspectief van de werknemer en beschouwd ieder niet werkt uur als verlies. Afhankelijk van de manier waarop productiviteit wordt gewaardeerd, kunnen de hogere kosten van infliximab wel of niet worden gecompenseerd.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Na 2 jaar follow-up van patiënten in de BeSt studie, lijkt initiële combinatietherapie met hoge dosis prednison in afbouwschema of met infliximab de voorkeur te hebben bij de behandeling van patiënten met recent gediagnosticeerde reumatoïde artritis. Deze initiële combinatietherapieën geven een snellere verlichting van klachten dan sequentiële monotherapie en step-up combinatietherapie, alhoewel, in de setting van intensief monitoren en controle van ziekte-activiteit, verdwijnen de initiële verschillen na het eerste jaar van follow-up. In tegenstelling tot de klinische uitkomsten, blijft er wel een statistisch significant verschil in de progressie van gewrichtsschade gedurende de 2 jaar follow-up. Ondanks de kleine verschillen in mediane progressie score, zijn er duidelijk minder patiënten in de initiële combinatietherapie groepen die veel progressie van gewrichtsschade laten zien. Daarnaast hoefde bij de combinatietherapie groepen minder vaak te worden gewisseld van medicatie en kon de combinatie zelf worden afgebouwd tot één enkel middel in een aanzienlijk aantal patiënten. Langere follow-up zal moeten uitwijzen of deze initieel snellere klinische respons op termijn minder gewrichtsschade zal geven. Daarnaast zou het interessant zijn om te onderzoeken of er verschillen zijn in het aantal patiënten dat blijvend in remissie is met minimale of zelfs zonder medicatie.

Gedurende de eerste 2 jaar van follow-up werden geen statistisch significante verschillen in toxiciteit gevonden tussen de verschillende behandelgroepen. Desondanks blijft het belangrijk om de toxiciteit te blijven monitoren. Het is mogelijk dat het risico op ernstige bijwerkingen zal verschuiven tussen de groepen gezien het continue aanpassen van medicatie, afbouwen en intensiveren, binnen de verschillende groepen.

De verschuiving in het aantal patiënten dat wordt behandeld met infliximab heeft ook belangrijke implicaties voor toekomstige kosten-effectiviteits analyses. De trend dat meer patiënten in de initiële monotherapie groepen worden behandeld met infliximab heeft zich nog niet gestabiliseerd na 2 jaar follow-up. Herhaalde analyses na langere follow-up

zullen duidelijker moeten maken wat de kosten en de compensaties van de meest effectieve behandelstrategieën zijn.

Patiënten hebben een sterke voorkeur voor behandeling met de nieuwste medicijnen met veelbelovende resultaten, terwijl de afkeur voor prednison sterk en wijdverspreid is. Voor de implementatie van de resultaten van de BeSt studie en andere onderzoeken is het belangrijk dat patiënten beter worden voorgelicht over de effectiviteit en toxiciteit van corticosteroiden en TNF-antagonisten. Dit zou bemoeilijkt kunnen worden door de observatie dat reumatologen conservatief waren op het moment dat de BeSt studie startte en bij de meeste patiënten bij voorkeur zouden starten met monotherapie. Gezien de resultaten van de BeSt studie zouden reumatologen hun voorkeuren opnieuw tegen het licht moeten houden.

Waarschijnlijk de meest belangrijke observatie van de BeSt studie is dat vergelijkbare klinische verbetering kan worden bereikt met verschillende behandelstrategieën als het doel van de behandeling hoog wordt gelegd. Hierdoor bereikten meer patiënten dan verwacht een lage ziekte-activiteit en zelfs klinische remissie, en hadden veel patiënten weinig of zelfs geen progressie van hun gewrichtsschade. Onze poging om retrospectief de resultaten van het BeSt onderzoek te vergelijken met die van routine behandeling liet zien dat, ondanks een slechtere prognose bij aanvang van de studie, de DAS-gestuurd behandelde patiënten meer klinische verbetering hadden en dat de progressie van gewrichtsschade adequaat kon worden geremd. Een gerandomiseerd onderzoek om routine behandeling met DAS-gestuurde behandeling te vergelijken zou de voorkeur hebben, maar gezien de resultaten van de TICORA en de BeSt studie is het de vraag of dit ethisch verantwoord is. In de BeSt studie was het doel om lage ziekte-activiteit te bereiken ($DAS \leq 2.4$) door de behandeling iedere 3 maanden aan te passen op geleide van de DAS. Op het moment dat de BeSt studie van start ging leek dit al een ambitieus doel. Met de kennis van vandaag zou er over gediscussieerd kunnen worden of het niet beter zou zijn te streven naar remissie.

Als DAS-gestuurde behandeling de standaard behandeling wordt, zal dit belangrijke implicaties hebben voor de organisatie van de poliklinieken. Het regelmatig monitoren van ziekte-activiteit zal een andere benadering vragen op de polikliniek. Reumaverpleegkundigen zouden de ziekte-activiteit van patiënten op geregelde tijden kunnen bepalen, waardoor reumatologen meer aandacht kunnen geven aan patiënten waarbij de ziekte-activiteit niet goed onder controle is, patiënten met extra-articulaire manifestaties of met bijwerkingen.

Na 2 jaar follow-up van patiënten in de BeSt studie kan worden geconcludeerd dat initiële combinatietherapieën snellere verlichting geven van klachten, leiden tot minder gewrichtsschade en tot minder aanpassingen van medicatie dan sequentiële monotherapie en step-up combinatietherapie. Lange termijn toxiciteit zal goed moeten worden geregistreerd, patiënten zullen goed moeten worden ingelicht over de effectiviteit en toxiciteit van de verschillende geneesmiddelen en de kosten-effectiviteits analyse zal moeten worden herhaald na langere follow-up. Het belangrijkste zal zijn om de ziekte-activiteit nauwkeurig te monitoren en de behandeling direct aan te passen op het moment dat deze onvoldoende onder controle is.

