

Intensieve behandelingsstrategieën bij vroege reumatoïde artritis, steeds meer evidentie en betere resultaten: Samenvatting

Veerle Stouten

Inleiding

Reumatoïde artritis (RA) is de meest voorkomende inflammatoire gewrichtsaandoening met een wereldwijde prevalentie van ongeveer 5 per 1000 volwassenen. Deze chronische auto-immuun aandoening wordt gekenmerkt door ontsteking van voornamelijk de kleine gewrichten van handen en voeten met pijn, zwelling en stijfheid. Indien onvoldoende behandeld kan dit ontstekingsproces leiden tot een slechter lichamelijk functioneren, verminderde arbeids- en sociale participatie en uiteindelijk tot gewrichtsschade door verlies van gewrichtskraakbeen en botaantasting. Het is cruciaal om zo snel mogelijk een effectieve behandeling te starten bij patiënten met RA om zo een toestand van remissie of afwezigheid van ziekteactiviteit te bereiken. De behandeling moet snel worden aangepast indien het behandelingsdoel nog niet werd behaald, volgens het 'treat-to-target' principe.

COBRA-Slim als effectief initieel behandelingsschema

Recente doctoraatsonderzoeken in de dienst reumatologie zijn gebaseerd op gegevens van de 2-jarige "Care in early RA" (CareRA) studie en van de 3-jarige observationele CareRA plus opvolgstudie. Het algemene doel van het proefschrift van Veerle Stouten was om de effectiviteit van de intensieve behandelingsstrategieën die werden gebruikt in CareRA te evalueren op lange termijn, om zo een optimale aanpak te definiëren voor de behandeling van patiënten met beginnende RA. Voor de verschillende behandelingschema's werden de werkzaamheid, veiligheid, duurzaamheid van de behandelingsrespons en de noodzaak van aanpassingen aan de behandeling, geëvalueerd tot 2 en 5 jaar na aanvang van de behandeling. We concludeerden dat een initiële combinatie van methotrexaat (MTX) en een glucocorticoiden (GCs) overbruggingschema (COBRA Slim) inclusief een daaropvolgende toepassing van het 'treat-to-target' principe, kan leiden tot een goede en aanhoudende ziektecontrole op lange termijn, ongeacht de prognose van de patiënt. Dit COBRA Slim-schema resulteerde in vergelijkbare resultaten na 2 en 5 jaar als meer complexe behandelingschema's en vertoonde een gunstiger veiligheidsprofiel. Zodoende kan deze strategie met minder medicijnen een onnodige overbehandeling voorkomen bij patiënten die voldoende reageren. Bovendien leek de COBRA-Slim-strategie met zijn opeenvolgende aanpassingsstappen ertoe te leiden dat biologische geneesmiddelen in een later stadium worden geïnitieerd, zodat een betere kosteneffectiviteit kan worden verondersteld, wat verder onderzocht en bevestigd werd in het tweede proefschrift. Daarom beschouwen we het COBRA Slim-schema als een effectieve, veilige en kosteneffectieve initiële behandelingsstrategie voor elke patiënt met RA. Mede op basis van onze resultaten met het COBRA Slim schema, wordt



er tegenwoordig aanbevolen door de Europese liga tegen reumatoïde artritis, om te starten met methotrexaat en een korte kuur met glucocorticoïden als eerstelijnsbehandeling.

Een tweede doelstelling van het eerste proefschrift was om de toepasbaarheid van deze behandelingsschema's te onderzoeken in een context die dicht aanleunt bij de klinische praktijk door de volgende vragen te beantwoorden: welke onderhoudstherapie zou bij voorkeur gebruikt moeten worden zodra patiënten voldoende klinische respons hebben bereikt, in hoeverre houden reumatologen zich aan deze strategieën en of de aanwezigheid van significante comorbiditeiten de uitkomsten van de behandeling beïnvloeden?

Methotrexaat als onderhoudsbehandeling

We vergeleken de effectiviteit van twee verschillende onderhoudsbehandelingen, namelijk het afbouwen van de behandeling naar ofwel MTX ofwel naar leflunomide (LEF) in een gerandomiseerde setting, bij patiënten die een lage ziekteactiviteit bereikten na een eerste combinatie van MTX, LEF en een GCs-overbruggingschema. Onze resultaten gaven aan dat het in deze context gunstiger was om over te stappen op MTX dan op LEF, aangezien deze onderhoudstherapie leidde tot numeriek betere klinische resultaten na 65 weken, een beter retentiepercentage had met 20% meer patiënten die op MTX als monotherapie bleven, en deze even goed verdragen werd. Deze bevindingen kunnen ook gelden voor patiënten die een lage ziekteactiviteit bereiken na toevoeging van LEF aan MTX-monotherapie vanwege een aanvankelijke onvoldoende respons, hoewel we dit op basis van dit onderzoeksontwerp niet formeel konden aantonen.

Toepassen van treat-to-target

We evalueerden in hoeverre reumatologen de treat-to-target benadering volgden binnen de bestudeerde behandelstrategieën. Therapietrouw werd gedefinieerd als het uitvoeren van een dosisverhoging of het wijzigen / bijstarten van DMARD's in het geval dat een lage ziekteactiviteit niet werd bereikt. De resultaten gaven aan dat het strikt toepassen van treat-to-target tijdens de eerste 2 jaar van de behandeling een uitdaging was, aangezien in slechts de helft van de bezoeken die theoretisch een DMARD-aanpassing vereisten, de behandeling werd geïntensiveerd. De meest voorkomende reden om de behandeling niet te intensiveren, aangegeven door reumatologen tijdens het eerste studiejaar, was dat ze de ziekte reeds als goed onder controle beschouwden. De strikte toepassing van treat-to-target bij elke visite werd in verband gebracht met een grotere kans op het bereiken remissie na 2 jaar, na correctie voor factoren waarvan bekend is dat ze de kans op remissie mogelijk beïnvloeden. Een exacte oorzaak-gevolgrelatie kon echter niet worden aangetoond vanwege een mogelijk effect van verschillende andere factoren die moeilijk of niet te meten zijn. Daarentegen zou stellen dat treat-to-target altijd moet worden toegepast onafhankelijk van de context, ook kunnen leiden tot een risico op overbehandeling in bepaalde gevallen en daardoor tot meer (dosisgerelateerde) DMARD-bijwerkingen. Daarom pleiten we voor een flexibele, strikte



controle, die stelt dat beslissingen om de behandeling aan te passen niet blindelings moeten worden genomen op basis van dubbelzinnige of te ambitieuze doelstellingen, maar gebaseerd moeten zijn op het individuele klinische beeld van een patiënt met RA.

Impact van comorbiditeiten

Ten slotte evalueerden we de prevalentie van relevante comorbiditeiten bij patiënten met beginnende RA vóór aanvang van de DMARD-behandeling en hun impact op de respons op de behandeling. We toonden aan dat zelfs in deze vroege fase van de ziekte er een hoge prevalentie van comorbiditeiten was, waarbij bijna de helft van de patiënten in onze steekproef ten minste één klinisch relevante comorbiditeit had. Bovendien toonden we aan dat het hebben van een comorbiditeit, maar ook het aantal, vóór de start van de behandeling, significant verband hield met een verminderde functionaliteit, slechtere ziektecontrole en een lagere lichamelijke, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, evenals met een hoger risico op een ziekenhuisopnames. Dit effect van comorbiditeiten op de respons op de behandeling kon blijkbaar niet worden beperkt door het toepassen van de intensieve behandelingschema's en het 'treat-to-target'-principe. Vanwege deze impact van comorbiditeiten op klinisch belangrijke uitkomsten, moet de zorg voor patiënten met nieuw gediagnosticeerde RA niet alleen gericht zijn op het zo snel mogelijk beheersen van de ziekteactiviteit, maar ook op het management van comorbiditeiten. Aangezien veel comorbiditeiten vatbaar zijn voor preventieve en therapeutische maatregelen, moeten ze in een vroeg stadium worden opgespoord en aangepakt om hun impact op de uitkomsten bij RA te kunnen verminderen.

Besluit

Deze doctoraatsthesis geeft aanwijzingen hoe de zorg voor patiënten met vroege RA kan worden verbeterd. Een initiële combinatiebehandeling van MTX en een GC-overbruggingschema was blijvend effectief op lange termijn en werd goed verdragen door patiënten met beginnende RA. Het afbouwen van de behandeling naar MTX in plaats van naar LEF bleek gunstiger bij patiënten die een goede ziektecontrole hadden bereikt na een initiële intensieve combinatie van beide geneesmiddelen. Tevens lijkt het erop dat we streng moeten zijn in onze evaluatie van de ziektestatus, maar flexibel in onze aanpak om deze verder te verbeteren. Daarnaast is het duidelijk dat comorbiditeiten al vanaf het begin van de ziekte moeten worden opgespoord en aangepakt, aangezien ze de klinische resultaten beïnvloeden ondanks intensieve behandeling.

[De volledige tekst lees je hier.](#)

