

COMMENTAAR

Dosisverlaging van TNF- α -blokkers bij patiënten met reumatoïde artritis

Willem F. Lems

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A9385

Dé grote vooruitgang in de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis is de introductie van tumornecrosefactor(TNF)- α -blokkers. Deze medicamenten leiden tot minder ziekteactiviteit, verbeterde functionaliteit en afname van radiologische schade aan de gewrichten.¹ De keerzijde is de dosisafhankelijke toename van het risico op infecties en de hoge kostprijs, rond de 10 à 15.000 euro per patiënt per jaar. Aangezien het aantal patiënten dat begint met deze biologicals groter is dan het aantal patiënten dat stopt of overlijdt, is het kostenaspect van deze succesvolle behandeling een nijpend probleem.

Een belangrijke onderzoeksvraag is daarom of het mogelijk is deze medicatie te stoppen of af te bouwen. In de Sint Maartenskliniek in Nijmegen is een uniek onderzoek verricht, waarin het effect van het geleidelijk afbouwen van de medicatie werd onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis die op ten minste 2 opeenvolgende momenten een lage ziekteactiviteit hadden en die behandeld werden met de TNF- α -blokkers adalimumab of etanercept.² Na randomisatie kreeg de ene groep – 59 patiënten – de gebruikelijke zorg volgens het ‘treat to target’-principe: de behandeling met anti-TNF werd gecontinueerd en elke 3 maanden werd de ziekteactiviteit gemeten (bron: Treat To Target, www.t2t-ra.com/about-t2t). In de andere groep – 121 patiënten – werd bij alle patiënten de dosis gereduceerd door het dosisinterval te verlengen met 50%, en later met 100%. Deze reductie van de dosering was mogelijk bij meer dan 60% van de patiënten. Intervalverlenging was mogelijk bij 43%, en 20% stopte met de medicatie; bij 37% was dus geen dosisreductie mogelijk.

De primaire uitkomstmaat was het aantal opvlammingen (‘major flares’), gedefinieerd als een toename van de ziekteactiviteit gedurende ten minste 3 maanden. Het onderzoek was opgezet als een non-inferioriteitsstudie. De primaire onderzoeksvraag was of er een toename van meer dan 20% was in het aantal opvlammingen. Dit bleek niet het geval: het percentage patiënten met een opvlam-

ming was 12, versus 10% in de groep die gebruikelijke zorg had ontvangen, een verschil van 2% (95%-BI: -12-12). Er werd ook een kosteneffectiviteitsanalyse verricht; deze zal nog worden gepubliceerd.

Als dure medicatie zoals biologicals, die 10.000 tot 15.000 euro per patiënt per jaar kosten, met een 2 keer zo lang interval kan worden voorgeschreven of zelfs kan worden gestopt zonder duidelijke toename van de ziektelast en zonder dat daar andere dure behandelingen voor in de plaats komen, dan heeft dit een groot en gunstig effect op de kosten.

NIEUWE INZICHTEN

Met dit onderzoek is dus een begin gemaakt met het afbouwen van medicatie bij patiënten met langdurig lage ziekteactiviteit van reumatoïde artritis. Afbouwen levert een belangrijke financiële besparing op, wat ook een positieve impuls kan geven aan het langdurig beschikbaar blijven van dergelijke dure middelen voor patiënten die ze ook daadwerkelijk nodig hebben.

Naast de besparing levert deze studie ook nieuwe klinische inzichten en vragen op. Bij 20% van de gebruikers kon de medicatie worden gestopt. Is dat kortdurend? Met andere woorden: komt de ziekte na 18 maanden – want zo lang was de follow-upduur van de studie – alsnog terug? Dosisverlaging door intervalverlenging was mogelijk bij ruim 40% van de patiënten. Dit komt overeen met resultaten van eerder onderzoek bij patiënten met lage ziekteactiviteit van de reumatoïde artritis, waarin het effect van halvering van de dosis etanercept onderzocht werd.³ Van degenen die wekelijks behandeld waren met de gebruikelijke dosis van 50 mg etanercept had 83% na 1 jaar een lage ziekteactiviteit, vergeleken met 79% van de patiënten die met 25 mg etanercept waren behandeld.³ Dit past bij het concept dat bij de behandeling van bepaalde reumatische aandoeningen initieel hoge doses immunosuppressiva nodig zijn, en voor de onderhoudsbehandeling een lagere dosis.

KEERZIJD

Had het onderzoek in de Sint Maartenskliniek ook een keerzijde? Jazeker. Want in de groep die de lagere dosis kreeg had een hoger percentage een kortdurende opvlamming (73 vs. 27%; $p < 0,001$), had een – niet-significant –

VUmc, afd. Reumatologie, Amsterdam.

Prof.dr. W.F. Lems, reumatoloog (wf.lems@vumc.nl).

hoger percentage patiënten intra-articulaire of intramusculaire glucocorticoïdinjecties nodig (36 vs. 24%; $p = 0,26$) en was er een groter risico op minimale radiologische gewrichtsschade (gedefinieerd als $> 0,5$ units), namelijk 32%, tegen 15% bij de gebruikelijke dosering (verschil: 17%; 95%-BI: 2-29).

Voor de individuele patiënt is het risico op een kortdurende opvlamming dus bijna 3 keer hoger, en bij 1 op de 6 patiënten kan meer – hoewel nog steeds beperkt – radiologische schade optreden. In mijn eigen ervaring met dergelijk onderzoek houden patiënten daar ook rekening mee. Patiënten die in remissie zijn tijdens behandeling met anti-TNF en die bijvoorbeeld net verward zijn in een sollicitatieprocedure, participeren niet in een onderzoek waarin stoppen of afbouwen van medicatie wordt onderzocht, omdat ze het risico van actieve ziekte tijdens een dergelijke procedure niet willen nemen. Dit beperkt de generaliseerbaarheid van de resultaten enigszins.

Een nog belangrijker probleem is dat we niet in staat zijn te voorspellen bij welke patiënten stoppen of afbouwen mogelijk is. Het is dus nog een kwestie van ‘trial and error’. Momenteel is er veel onderzoek naar de mogelijkheden om dergelijke opvlammingen bij de individuele

patiënt te voorspellen, bijvoorbeeld met beeldvormend onderzoek (ultrasonografie) of biomarkers.

CONCLUSIE

Het is belangrijk te beseffen dat in de bovengenoemde onderzoeken het effect van dosisverlaging over een periode van 12-18 maanden werd onderzocht;^{2,3} gegevens over de effecten op lange termijn zijn er niet. Al met al is de studie van Van Herwaarden et al. een baanbrekend onderzoek, dat aantoont dat het mogelijk is om de TNF-medicatie bij patiënten met reumatoïde artritis op proef af te bouwen. Dit opent de weg naar nader onderzoek in deze richting.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: een ICMJE-formulier is online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 8 juli 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2015;159:A9341

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9341**

LITERATUUR

- 1 Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ*. 2009;181:787-96.
- 2 Van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in RA: open label, randomised controlled, noninferiority trial. *BMJ*. 2015;350:h1389.
- 3 Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE). *Lancet*. 2013;381:918-29.