



## **STANDPUNTEN**

### **STANDPUNT CQ BEHANDELADVIES VOOR HET TOEPASSEN VAN TNF-BLOKKADE IN DE BEHANDELING VAN SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA (ZIEKTE VAN BECHTEREW)**

**Juli 2004**



De door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gepubliceerde richtlijnen en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van reumatologen. Richtlijnen en standpunten hebben een functie bij het transparant maken van de zorg en het komen tot uniformiteit in diagnostiek en behandeling.

Op basis van goed hulpverlenerschap kan onder bepaalde omstandigheden van de richtlijnen en standpunten worden afgeweken. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie adviseert een ieder om per patiënt of situatie schriftelijk en met opgave van reden vast te leggen waarom er wordt afgeweken van een richtlijn of standpunt.

De inhoud van de richtlijnen en de standpunten kan wijzigen in de loop van de tijd.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie wijst er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Richtlijnen en standpunten zijn geen wettelijke voorschriften.

Samenstelling: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie  
Uitgever: DCHG, Haarlem

© Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht, 2004

Alle rechten voorbehouden.

De tekst van dit standpunt mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Toestemming voor gebruik van dit standpunt kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie aanvragen. De toestemming is niet vereist voor gewone leden van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Dit zijn artsen, die door de medisch specialisten registratie commissie van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst in het specialistenregister zijn ingeschreven als reumatoloog danwel als zodanig registreerbaar zijn en die als gewoon lid zijn toegelaten door de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie  
Postbus 20071, 3502 LB Utrecht  
Lomanlaan 103, 3526 XD Utrecht  
Telefoon (030) 28 23 818  
Fax (030) 28 88 545  
E-mail [secrnvr@worldonline.nl](mailto:secrnvr@worldonline.nl)

## STANDPUNT CQ BEHANDELADVIES VOOR HET TOEPASSEN VAN TNF-BLOKKADE IN DE BEHANDELING VAN SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA (ZIEKTE VAN BECHTEREW)

### Algemene inleiding

In augustus 2003 heeft overleg plaatsgevonden inzake de vergoeding van TNF-blokkerende middelen bij de ziekte van Bechterew. Hierbij waren betrokken prof. dr. J.W.J. Bijlsma, prof dr. B.A.C. Dijkmans, prof. dr. M.A.F.J. van de Laar, prof. dr. S. van der Linden en prof. dr. P.L.C.M. van Riel. Op deze bijeenkomst werd de aanzet tot een standpunt geformuleerd. Vervolgens werd in maart 2004 op verzoek van het bestuur van de Nederlandse Vereniging van Reumatologie door mevrouw dr. I.E. van der Horst-Bruinsma en prof. dr. B.A.C. Dijkmans dit standpunt opgesteld. Dit standpunt werd in juni 2004 bewerkt tot een voorlopige behandelrichtlijn. Conceptversies van het standpunt hebben op de website van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gestaan, zodat er commentaar op gegeven kon worden door reumatologen. Het standpunt is op 9 juli 2004 vastgesteld door het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

### Inleiding op het standpunt

Spondylitis Ankylopoetica (SA) komt voor bij minstens 0,1% van de bevolking, maar geschat wordt dat dit aantal hoger ligt (1,2). De ziekte treedt op relatief jonge leeftijd op en manifesteert zich meestal voor het 40e levensjaar. De ziektelast is dermate groot dat 1/3 van de patiënten hierdoor ernstig geïnvalideerd raakt (3). Het arbeidsongeschiktheidsrisico bij SA is, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, ruim 3 maal zo hoog dan in de rest van de Nederlandse bevolking (4). Geschat wordt dat 15-20% van de patiënten die onder behandeling zijn in aanmerking komen voor TNF-blokkerende therapie.

Naast deze ziektelast blijkt het aantal therapeutisch opties sterk beperkt te zijn. Behalve NSAID's en oefen-therapie blijkt uit diverse studies dat alleen van het DMARD sulfasalazine een gunstig effect op de ziekte kon worden aangetoond in geval van een perifere artritis (5). Recente studies hebben echter aangetoond dat TNF-blokkerende therapie bij deze ziekte een zeer gunstig effect heeft op de ziekteactiviteit. Dit geldt zowel voor het TNF blokkerende middel infliximab (6-11) als voor etanercept (12-16). Daarnaast werd een gunstig effect aangetoond van de afwijkingen op de MRI van de wervelkolom (7,10,17,18) als op de MRI van de enthesitislaesies (16).

Voor de behandeling van patiënten met SA zijn in Nederland de middelen infliximab en etanercept geregistreerd.

### Indicatie

In tegenstelling tot de situatie bij reumatoïde artritis en artritis psoriatica, is er thans geen reden om de behandeling van SA met TNF-blokkerende te combineren met methotrexaat. De reden hiervoor is dat de werkzaamheid van methotrexaat bij SA onvoldoende is aangetoond en dat de tot nu toe verrichte studies allen zijn uitgevoerd zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat.

De werkzaamheid van de intraveneuze toediening van infliximab werd in diverse grote placebo-gecontroleerde onderzoeken beschreven (6-11,18). Een goed effect op de ziekte-activiteit werd gevonden bij toediening van 5 mg/kg in een infuusschema van 0, 2 en 6 weken, waarbij daarna de infusen eenmaal per 6 weken werden herhaald. De respons volgens de ASAS 20% criteria werd behaald bij 70% van de met infliximab behandelde patiënten en de ASAS 50% bij 40-50% (9,11).

Diverse onderzoekers hebben tevens aangetoond dat deze therapie de laesies van de wervelkolom die zichtbaar waren op de MRI significant deed afnemen, (7,10,17,18). Sinds mei 2003 is infliximab geregistreerd voor de behandeling van SA in Nederland.

De studies die zijn verricht naar het effect van etanercept bij SA betreffen allen een dosering van 2 maal per week 25 mg subcutaan. De eerste studie van 6 maanden toonde bij een kleine groep van 10 patiënten met spondylarthropathie een goede klinische respons van de ziekte-activiteitsparameters, afname van het aantal gezwollen gewrichten en een significante verbetering van de enthesitislaesies op de MRI (16). De goede klinische respons op etanercept met dezelfde dosering werd in diverse grote placebo-gecontroleerde studies bij SA bevestigd (13,14,15). De ASAS 20% respons werd behaald door 60-80% van de met etanercept behandelde patiënten versus ongeveer 30% uit de placebogroep (14,15). Etanercept is in januari 2004 geregistreerd in Nederland voor de indicatie SA.

Een ander subcutane TNF-blokker, namelijk adalimumab, wordt in een dosering van 40 mg per 2 weken toegepast bij reumatoïde artritis, maar is nog onvoldoende onderzocht voor de indicatie SA. Grootchalige studies met dit middel zijn thans gaande.

De richtlijnen voor het starten en evalueren van de behandeling van TNF-blokkerende middelen bij SA werden ontwikkeld door de ASSESment in Ankylosing Spondylitis (ASAS)-working group, een groep van internationale experts op het gebied van SA, en recent gepubliceerd (19). Deze richtlijn is voor het grootste deel van toepassing op de Nederlandse situatie.

### **Toepassing**

Voor de toepassing van TNF-blokkerende therapie worden de volgende criteria geformuleerd, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen SA-patiënten met een uitsluitend axiale manifestatie, de aanwezigheid van perifere artritis en van enthesitis.

De diagnose SA moet zijn vastgesteld volgens de gemodificeerde New York criteria (20).

Tevens moet de patiënt voldoen aan criteria voor een actieve ziekte gedurende minstens 4 weken.

De criteria voor een actieve ziekte zijn: een BASDAI-score (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)  $\geq 4$  (schaal 0-10 op hetzij een VAS of een numerieke schaal) en de mening van de behandelend reumatoloog dat anti-TNF-behandeling moet worden gestart, nadat de standaardtherapie heeft gefaald (zie later).

De mening van de reumatoloog over de mate van ziekte-activiteit is gebaseerd op anamnese, het lichamenlijk onderzoek (onder andere beweeglijkheid van de wervelkolom: de thoracale ademexcursie, de gemodificeerde Schober, lumbale lateroflexie en de tragus of occiput-muur afstand) en de aanwezigheid van verhoogde ontstekingsparameters (BSE en/of CRP). Een verhoging van de BSE en CRP zijn niet strikt noodzakelijk om de indicatie voor anti-TNF-behandeling te stellen, maar deze therapie blijkt wel effectiever te zijn bij de groep SA-patiënten waarbij deze laboratoriumparameters wel verhoogd zijn dan in de groep waarbij dit niet het geval is (21,22).

Röntgenfoto's kunnen behulpzaam zijn om de indicatie mede te stellen bij een snelle progressie van de afwijkingen binnen 1-2 jaar; bij twijfel kan aanvullend MRI-onderzoek van de lumbale wervelkolom zinvol zijn om de mate van actieve ontsteking vast te stellen.

Alvorens over te gaan op TNF-blokkerende therapie dient de standaard behandeling bij SA te hebben gefaald. Dit betekent dat voor alle vormen van SA geldt dat de patiënt eerst gedurende minstens 3 maanden moet zijn behandeld met de maximale (of maximaal getolereerde) anti-inflammatoire dosis van achtereenvolgens tenminste 2 NSAID's en desondanks nog klachten houdt. Een periode korter dan 3 maanden mag worden aangehouden indien deze therapie niet goed wordt verdragen, er toxiciteit optreedt of er contra-indicaties zijn.

1. In geval van alleen axiale manifestatie van SA is, behoudens de 3 maanden behandeling met NSAID's, geen aanvullende therapie noodzakelijk alvorens met TNF-blokkers te beginnen.
2. Voor patiënten die daarnaast ook een oligo- of polyartritis hebben geldt dat ze, afgezien van de behandeling met NSAID's, minimaal 2 intra-articulaire injecties met corticosteroiden moeten hebben gehad. Daarnaast moet deze groep behandeld zijn met sulfasalazine in een dosering van 3 gram/dag (of de maximaal getolereerde) dosis gedurende tenminste 4 maanden, tenzij er contra-indicaties zijn of deze medicatie niet getolereerd wordt. Indien de perifere artritis wel voldoende reageert op injecties en/of sulfasalazine maar de axiale manifestaties niet verbeteren, wordt behandeld als bij 1.
3. Voor patiënten die naast de axiale manifestatie ook een enthesitis hebben geldt dat ze tenminste 2 locale injecties met corticosteroiden moeten hebben gehad, tenzij hiervoor contra-indicaties zijn. Opnieuw geldt dat indien de enthesitis wel reageert op injecties maar de axiale manifestaties niet verbeteren, wordt behandeld als bij 1.



De behandeling bestaat uit infliximab i.v. 5mg/kg eenmaal per 6 weken of etanercept 2 maal 25 mg per week subcutaan. Beide middelen worden gegeven zonder methotrexaat.

Beoordeling van de respons vindt plaats tussen de 6 en 12 weken na het starten van de behandeling daarna minimaal om de 6 maanden. Deze beoordeling is gebaseerd op de BASDAI (of ASAS 20% respons) en de mening van de reumatoloog of continuering al dan niet zinvol is.

De beoordeling door de reumatoloog wordt opnieuw gebaseerd op de gegevens van anamnese en lichamelijk onderzoek (onder andere beweeglijkheid van de wervelkolom: de thoracale ademexcursie, de gemodificeerde Schober, lumbale lateroflexie en de tragus/occiput-muur afstand), BSE en/of CRP (22).

De richtlijn voor respons door middel van de BASDAI is 50% relatieve verandering of een absolute daling van 2 eenheden (schaal 0-10).

Een alternatief voor de BASDAI, zijn de ASAS-reponse criteria. Hierbij wordt de grens van 20% aangehouden. Dit wil zeggen dat er een verbetering van  $\geq 20\%$  en tenminste 1 eenheid (op een schaal van 0-10) moet optreden in 3 van de volgende 4 domeinen: VAS-pijn, BASFI, VAS-ziekteactiviteit volgens de patiënt en de ochtendstijfheid (het gemiddelde van de laatste 2 vragen van de BASDAI), zonder een verslechtering  $\geq 20\%$  of meer dan 1 eenheid in het resterende 4e domein.

#### **Waarschuwingen en aanvullende opmerkingen**

Zie de richtlijn "Het toepassen van TNF-blokkade in de behandeling van reumatoïde artritis".

#### **Literatuur**

1. Linden SM van der, Valkenburg HA, Jongh BM de, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:241-9.
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
3. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27:613-22.
4. Boonen A, Chorus A, Miedema H, Heijde D van der, van der Tempel H, van der Linden S. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis; a cross sectional study of Dutch patients. *Ann Rheum Dis* 2001;60:353-8.
5. Horst-Bruinsma IE van der, Clegg DO, Dijkmans BAC. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatology* 2002;20(6):S67-S70.
6. Bosch F van den, Kruithof E, Baeten D, De Keyser F, Mielants H, Veys EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000;59(6):428-33.
7. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, Gonzalez J, Reddig J, Thriene W, Sieper J, Braun J. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1346-52.
8. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sorensen H, Zeidler H, Reddig J, Sieper J. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(8):2224-33.
9. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Krause A, Schneider M, Sorensen H, Zeidler H, Thriene W, Sieper J. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9313):1187-93.
10. Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, Lapp V, Inman R. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001;28(7):1605-14.
11. Breban M, Vignon E, Claudepierre P, Devauchelle V, Wendling D, Lespessailles E, Euller-Ziegler L, Sibilia J, Perdriger A, Mezieres M, Alexandre C, Dougados M. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study. *Rheumatology* 2002;41(11):1280-5.
12. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Rudwaleit M, Sieper, Braun J. Successful short

- term treatment of patients with severe undifferentiated spondyloarthritis with the anti-tumor necrosis factor-alpha fusion receptor protein etanercept. *J Rheumatol* 2004;31(3):531-8.
13. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1667-75.
  14. Davis JC Jr, Heijde D van der, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, Kivitz A, Fleischmann R, Inman R, Tsuji W; Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3230-6.
  15. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346(18):1349-56.
  16. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):2112-7.
  17. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, Bollow M, Sieper J, Heijde D van der. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1126-36.
  18. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, Luongo R, Russell AS. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol* 2002;29(5):959-65.
  19. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, Linden S van der, Dougados M, Heijde D van der; ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):817-24.
  20. Linden S van der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
  21. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alfa blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(6):665-70. Epub 2004 Mar 22.
  22. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, Heijde D van der, Braun J. Development and preselection of criteria for short-term improvement after anti-TNF alfa therapy in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004 Mar 25 [Epub ahead of print] .