

STANDPUNT VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR REUMATOLOGIE

Titel

Plaatsbepaling tocilizumab bij de behandeling van Giant Cell Arteritis (GCA)

Auteurs (alfabetische volgorde)

Drs. D. Boumans, reumatoloog, ZGT, Almelo
Drs L.T. Burgemeister, reumatoloog, Reade, Amsterdam
Dr. E. Brouwer, internist-reumatoloog, UMCG, Groningen
Dr. E. Colin, reumatoloog, ZGT, Almelo
Dr. C.J. Haagsma, reumatoloog, ZGT, Almelo
Dr. A.E. Hak, internist-klinisch immunoloog, ARC-AMC, Amsterdam
Dr. P.L. Klarenbeek, reumatoloog, ARC-AMC, Amsterdam
Dr. A. Rutgers, internist-klinisch immunoloog, UMCG, Groningen
Dr. M. Sandovici, reumatoloog, UMCG-OZG, Groningen
Dr. S.W. Tas, internist-reumatoloog, ARC-AMC, Amsterdam
Prof. dr. A.E. Voskuyl, reumatoloog, ARC-VUMC, Amsterdam

Achtergrond

Tocilizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam van de IgG1-subklasse, gericht tegen de humane interleukine-6-receptor welke recent als enige biologische DMARD geregistreerd is voor de behandeling van GCA. Het huidige standpunt heeft als doel de plaats van tocilizumab in de behandeling van GCA nader te bepalen, alsmede de plaats van initieel te overwegen glucocorticoïd-sparende medicatie, zoals methotrexaat (MTX).

Overwegingen

GCA is de meest voorkomende grote vaten vasculitis, waarbij twee vormen worden onderscheiden; craniële GCA (C-GCA) en large vessel GCA (LV-GCA); C-GCA en LV-GCA kunnen separaat dan wel gelijktijdig voorkomen. Er zijn geen data betreffende incidentie en prevalentie van GCA in Nederland beschikbaar. Het lijkt aannemelijk dat de geschatte incidentie in Europa van ongeveer 24 per 100.000 patiënten per jaar een goede indicator voor de Nederlandse situatie zou kunnen zijn (1).

Behandeling met glucocorticoïden is in de meerderheid van de patiënten initieel effectief. Echter, deze behandeling is veelal langdurig, gaat vaak gepaard met glucocorticoïd-gerelateerde bijwerkingen/complicaties en bij ca 60%, oftewel het merendeel, van de patiënten treedt een recidief op na initiële remissie (2). Een meta-analyse van 3 trials toont aan dat additionele behandeling met MTX gepaard gaat met een verlaging van de cumulatieve glucocorticoïd dosis van 3754 mg naar 2912 mg bij een behandelduur van 48 weken. Tevens wordt de recidief frequentie verlaagd. Volgens de meta-analyse dienen circa vier (3,6) patiënten te worden behandeld met MTX om een eerste relapse te voorkomen en dienen 10 patiënten te worden behandeld om één craniële relapse te voorkomen (3). De recente GiACTA studie (fase 3 randomized controlled clinical trial) toont aan, dat zowel bij recent gediagnostiseerde GCA als ook bij patiënten met een recidief GCA (< 4 jaar glucocorticoïd gebruik) tocilizumab een aanzienlijk glucocorticoïd sparend effect heeft (4). Tocilizumab met prednison afbouwschema (tot staken bij 26 weken behandelduur) vertoonde superieure effectiviteit betreffende blijvende, glucocorticoïd-vrije remissie na 52 weken versus behandeling met alleen glucocorticoïden (56% versus 14% respectievelijk). Indien de normalisatie van CRP buiten beschouwing werd gelaten (sensitiviteitsanalyse) waren deze percentages

respectievelijk 59 en 20. Daarnaast ging toevoeging van tocilizumab gepaard met een aanzienlijke verlaging van de cumulatieve glucocorticoïd dosering (1862 mg versus 3818 mg na 52 weken). Bij een behandelduur van 52 weken dienen ruim twee (2,2) patiënten met tocilizumab behandeld te worden om één relapse te voorkomen (recidief percentage van 23 in de patiëntengroep welke wekelijks behandeld werd met tocilizumab versus 68 in de placebo groep (26 weken glucocorticoïd taper)). Tocilizumab biedt aldus een zeer welkome en belangrijke toevoeging aan het behandelarsenaal van GCA. Belangrijk, de effecten van tocilizumab bij patiënten met GCA die langer dan 4 jaar glucocorticoïden gebruiken is niet onderzocht in de genoemde GiACTA trial.

De relatief hoge kosten van tocilizumab, de normalisatie van de BSE en CRP waardoor deze niet meer geschikt zijn als biomarkers, de mogelijke bijwerkingen en het potentiële aantal te behandelen patiënten rechtvaardigen een weloverwogen plaatsbepaling van dit middel voor de indicatie GCA. Daarnaast bestaat er nog geen ervaring met het voorschrijven van tocilizumab voor de indicatie GCA (in deze, veelal oudere, patiëntencategorie). Zo ontbreekt vooralsnog informatie over zowel de optimale behandelduur als het te hanteren glucocorticoïd afbouwschema in de klinische praktijk. Derhalve verdient het de voorkeur toediening van tocilizumab centraal te registreren, waarvoor het RUBRIC (Rational Use of Biologics in rare Refractory Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) Consortium) register wordt voorgesteld (5).

Het standpunt

- Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVR het volgende standpunt in inzake de plaatsbepaling van tocilizumab bij de behandeling van patiënten met GCA, hetgeen uitgewerkt wordt in onderstaand behandelingschema.
- Samenvattend: er is een indicatie voor tocilizumab bij de behandeling van GCA indien er een indicatie is voor een glucocorticoïd-sparend middel met onvoldoende respons op MTX of bij contra-indicaties voor -danwel bijwerkingen van MTX.
- Artsen die tocilizumab voorschrijven voor GCA dienen bij voorkeur ervaring met tocilizumab te hebben.
- Patiënten die behandeld worden met tocilizumab worden bij voorkeur geregistreerd in het RUBRIC-register.

Voorstel behandelingschema GCA initieel

- Inductiebehandeling dient primair te bestaan uit prednison 40-60 mg/dag;
- Indien klinische en biochemische remissie na 3-4 weken bereikt is, wordt prednison afgebouwd, hiervoor kan het afbouwschema worden gebruikt zoals voorgesteld door de British Society for Rheumatology Guideline (6) welke is bijgevoegd als bijlage;
- Bij oogheelkundige betrokkenheid dient te worden gestart met 500-1000 mg methylprednisolon i.v. 1dd gedurende 3 opeenvolgende dagen gevolgd door eerder genoemde behandeling met prednison oraal;
- Glucocorticoïd-sparende medicatie dient bij initiële start van de behandeling direct overwogen te worden bij: 1) een hoog risico op glucocorticoïd-geïnduceerde complicaties zoals bij patiënten met reeds bestaande diabetes mellitus, fors overgewicht of ernstige osteoporose; 2) indien er geen sprake is van remissie na 2-4 weken behandeling met hoge dosering glucocorticoïden.
 - Initieel MTX 15 tot 25 mg per week met foliumzuur suppletie;

- Tocilizumab 162 mg/week s.c. bij onvoldoende respons op MTX of bij contra-indicaties/bijwerkingen van MTX. Patiënten die behandeld worden met tocilizumab worden bij voorkeur geregistreerd in het RUBRIC-register.

Voorstel behandelingschema GCA bij milde danwel ernstige opvlamming

- Bij een milde opvlamming GCA* wordt de prednison opgehoogd naar de dosering waarmee de ziekte in remissie was en is er eventueel plaats voor glucocorticoïd-sparende medicatie (zie eerder);
- Bij een ernstige opvlamming GCA** gaat men terug naar de oorspronkelijke dosering prednison en is er plaats voor glucocorticoïd-sparende medicatie.
 - Initieel MTX opbouwen tot 15 tot 25 mg per week met foliumzuur suppletie;
 - Tocilizumab 162 mg/week s.c. bij onvoldoende respons op MTX of bij contra-indicaties/bijwerkingen van MTX. Patiënten die behandeld worden met tocilizumab worden bij voorkeur geregistreerd in het RUBRIC-register;
 - Bij oogheeskundige betrokkenheid bestaat er een indicatie voor i.v. methylprednisolon zoals boven beschreven.

Definities

**Milde opvlamming:* terugkeer van symptomen passend bij actieve GCA, craniaal (C-GCA) dan wel systemisch (LV-GCA), zonder klinische tekenen van ischemie, welke niet anders te verklaren zijn, bij voorkeur met stijging van BSE dan wel CRP.

***Ernstige opvlamming:* terugkeer van symptomen passend bij actieve GCA, craniaal (C-GCA) dan wel systemisch (LV-GCA), met klinische tekenen van ischemie (ischemische oogheeskundige klachten vastgesteld door oogarts en nieuwe of verergering van claudicatio klachten), welke niet anders te verklaren zijn, bij voorkeur met stijging van BSE dan wel CRP.

Datum

Eerste versie: 29 Januari 2018

Plaatsing op de website: 08-03-2018 t/m 29-03-2018

Vaststelling ALV: 27-09-2018

Herzieningsdatum:

Referenties

1. Gonzalez-Gay MA et al. Giant cell arteritis in northwestern Spain: A 25-year epidemiologic study. *Medicine* 2007;86:61-68.
NB. There is a north south distribution. The Netherlands is in between.
2. Muratore F. et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology* 2015;54:436-470.
3. Mahr A.D. et al. Adjunctive methotrexate for treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56:2789-2797.
4. Stone J.H. et al. Trial of tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017;377:317-328.
5. Musters A et al. Off-label gebruik van biologicals voor zeldzame immunologische aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A6419. www.rubricregister.nl
6. Bhaskar Dasgupta, Frances A. Borg, Nada Hassan, Leslie Alexander, Kevin Barraclough, Brian Bourke, Joan Fulcher, Jane Hollywood, Andrew Hutchings, Pat James, Valerie Kyle, Jennifer Nott, Michael Power and Ash Samanta on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis *Rheumatology* 2010;49:1594–1597

Bijlage

Prednison afbouwschema gebaseerd op British Society of Rheumatology (BSR) Guideline (6)

Afbouwschema prednison (2e fase behandeling) zodra remissie na 3-4 weken prednison 40-60 mg/dag) conform BSR.

Indien klinische en biochemische remissie na 3-4 weken bereikt is, start afbouwschema:

- met 10 mg/2 weken tot 20 mg/dag;
- daarna met 2,5 mg/4 weken (mits sprake is van remissie) tot 10 mg/dag;
- daarna met 1,25 mg/4 weken (mits sprake is van remissie); alternerend 10 mg en 7,5 mg /dag , 7,5 mg/dag, alternerend 7,5 mg en 5 mg/dag, 5 mg/dag, alternerend 5 mg en 2,5 mg/dag, 2,5 mg/dag, alternerend 2,5 mg en 0 mg/dag, stop prednison gebruik.

NB 1. Advies tav prednison behandeling conform BSR (6) is aangepast aan de Nederlandse situatie omdat alhier prednison 1 mg tabletten niet beschikbaar zijn.

NB 2. Indien MTX of tocilizumab toegevoegd wordt als glucocorticoïd-sparende medicatie, zal prednison waarschijnlijk sneller afgebouwd kunnen worden. Voor prednison afbouwschema bij gelijktijdig gebruik van MTX zijn geen data beschikbaar. Bij gebruik van tocilizumab kan overwogen worden het prednison afbouwschema zoals gehanteerd in de GiACTA trial te hanteren (ref 4, Supplement Sectie 3, pag 5; start 60 mg, af te bouwen tot 0 mg in 26 weken, vide infra). Echter, buiten deze trial is, voor zover bekend, met dit schema geen ervaring opgedaan. Het betreft hier aldus een suggestie. De vertaling van het gehanteerde afbouwschema naar de Nederlandse situatie behoeft eveneens aanpassing omdat alhier prednison 1 mg tabletten niet beschikbaar zijn. Daarnaast is de suggestie voor de klinische praktijk, anders dan geldend voor het schema in trialverband, dat alle afbouwstappen worden geëffectueerd mits er sprake is van remissie:

- Start 60 mg/dag gedurende 1 week;
- daarna (mits sprake is van remissie) afbouw met 10 mg per week tot 40 mg/dag;
- daarna (mits sprake is van remissie) met 5 mg/week tot 15 mg/dag;
- daarna (mits sprake is van remissie) 2 weken 12,5 mg/dag;
- daarna (mits sprake is van remissie) 1 week 10 mg dag;
- daarna (mits sprake is van remissie) af te bouwen tot stop prednison gebruik in tijdsfad van 15 weken.