

Biological of targeted therapie in reumatoïde artritis: wel of niet combineren met een conventionele DMARD?

T.W. van Hal, B.J.F. van den Bemt, A.A. den Broeder

INTRODUCTIE

De behandeling van reumatoïde artritis (RA) is gebaseerd op het principe van 'treat to target'. [1] Dit houdt in dat de behandeling wordt gestart met een conventioneel synthetisch disease-modifying antirheumatic drug (csDMARD). Indien hierbij het behandelgoal (target) niet wordt behaald, wordt de behandeling geïntensiveerd. Na één of twee csDMARDs wordt een biological of targeted synthetic (bDMARD of tsDMARD) toegevoegd aan de csDMARD (Conceptrichtlijn Medicamenteuze behandeling van Reumatoïde Artritis, Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, NVR).

Echter, ongeveer één op de drie patiënten gebruikt de bDMARD zonder toegevoegde csDMARD. [2,3] Dit kan het gevolg zijn van bijwerkingen (subjectief of objectief), contra-indicaties of suboptimale protocoladherentie van de voorschrijver. Wij vroegen ons af of de effectiviteit van een b/tsDMARD lager is als deze in monotherapie gebruikt wordt. Bovendien wilden we weten welk middel, wanneer een b/tsDMARD in monotherapie gebruikt wordt, het meest effectief is.

METHODEN

We voerden een literatuuronderzoek uit in PubMed tot 15 juni 2019. De gebruikte zoektermen waren 'rheumatoid arthritis' en de stofnamen van de verschillende in Nederland beschikbare b/tsDMARDs, als trefwoord en als Medical Subject Headings-term (MeSH). De behaalde resultaten werden gefilterd op clinical trial.

Na positieve screening op titel en abstract werd de volledige tekst nagekeken. Een artikel werd geïnccludeerd als de patiëntpopulatie bestond uit RA-patiënten, de beoogde interventie een b/tsDMARD in monotherapie betrof (oftewel zonder bijkomend csDMARD), en als er een controlepopulatie was die werd behandeld met dezelfde (dosering) b/tsDMARD in combinatie met een csDMARD. Daarnaast werden vergelijkingen tussen twee b/tsDMARDs in monotherapie geïnccludeerd. Wat betreft de uitkomst werd gekozen voor ACR50-response, dan wel het bereiken van DAS28 low disease activity. Indien een artikel langetermijnresultaten beschreef, werd gezocht naar het eerste manuscript dat de resultaten na drie tot twaalf maanden beschreef.

We extraheerden hieruit informatie over de setting, de inclusiecriteria, de therapeutische voorgeschiedenis en (het verschil tussen de groepen in) de proportie van patiënten met response na drie tot twaalf maanden. Hieruit berekenden we een number needed to treat (NNT), dat weergeeft hoeveel mensen met een bijkomend csDMARD moeten worden behandeld om een beter behandelresultaat te geven. Een NNT van twintig of minder (een voordeel voor meer dan vijf procent van de patiënten) beschouwden we als afkapmaat voor zinvolheid van monotherapie.

Er werd geen grading verricht van kwaliteit van de trial, en geen formele meta-analyse. Wel werd retrograde screening van de referenties verricht. Behoudens PubMed werden geen andere databases gecheckt. Ook werd niet gekeken naar congresabstracts of richtlijnen van de diverse wetenschappelijke verenigingen.

De Europese richtlijn benoemt methotrexaat (MTX) als middel van eerste keuze voor de thera-

drs. T.W. van Hal, arts-onderzoeker, Sint Maartenskliniek, Nijmegen

dr. B.J.F. van den Bemt, apotheker, Sint Maartenskliniek, Nijmegen

dr. A.A. den Broeder, reumatoloog-epidemioloog, Sint Maartenskliniek, Ubbergen

pie van RA. [1] Omdat b/tsDMARDs pas worden voorgeschreven na het falen van csDMARDs en csDMARDs dus veelal MTX zal zijn, is het nuttig om de studies bij patiënten die op MTX gefaald zijn apart te bekijken; dit hebben we gedaan in een subanalyse.

RESULTATEN

Zoekresultaten

Bovengenoemde zoekstrategie leverde 1261 artikelen op. Na bestudering van de titel en het abstract, en waar nodig de volledige tekst, werden 22 artikelen geïncludeerd (figuur 1). In totaal werden data verzameld van 6.986 patiënten. De meeste studies vergeleken een b/tsDMARD plus placebo met een b/tsDMARD plus methotrexaat. Uitzondering hierop is de studie van Combe [4], die sulfasalazine als csDMARD gebruikte. De ACCOMPANY-studie [5] is de enige studie die geen ACR50-respons vermeldt. Deze studie rapporteert het percentage patiënten dat een DAS28 low disease activity (LDA) bereikte.

Tumornecrosefactor-alfa-remmers (TNF-alfa)

Negen artikelen rapporteerden over TNF-alfa-remmers (tabel 1). [4,6-13] Over adalimumab [6], infliximab [10] en certoluzimab-pegol [13] verscheen per middel een artikel. Bij al deze middelen was de number needed to treat (NNT) voor een betere effectiviteit met toevoeging van een csDMARD minder dan twintig.

Over etanercept werden vier artikelen gepubliceerd [4,7-9]. Eén artikel toonde een NNT van 20;

hierbij werd sulfasalazine als csDMARD gebruikt. [4] Drie andere artikelen gebruikten methotrexaat als csDMARD. Twee hiervan toonden een NNT van ongeveer 3, in het voordeel van combinatietherapie. [7,8] Eén toonde een nagenoeg gelijke respons. [10]

Bij golimumab werden twee artikelen gevonden. De GO-BEFORE toonde een NNT van 25 in het voordeel van combinatietherapie, en de GO-FORWARD liet zien dat er bij een op de zes patiënten een behandelvoordeel is bij het toevoegen van een csDMARD. [11,12]

B-celgerichte therapie

Over monotherapie met rituximab is slechts één artikel verschenen. [14] Dit toonde een voordeel van combinatietherapie met een NNT van tien. Opvallend hierbij zijn de kleine patiëntaantallen (n=40) in beide groepen.

T-celgerichte therapie

Remming van T-celstimulatie met abatacept is onderzocht in twee artikelen. [5,15]. De AVERT-studie, die gebruikmaakte van de ACR50-responscriteria, toonde een voordeel van het combineren met methotrexaat. [15] De ACCOMPANY, welke DAS28 low disease activity gebruikte als uitkomstmaat, toonde dit voordeel niet. [5]

Interleukine-6-remming (IL-6)

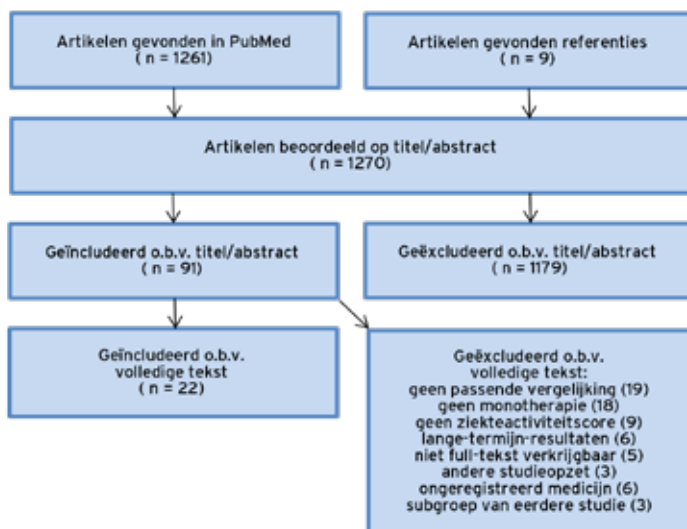
Er verschenen vijf artikelen waarin de werkzaamheid van tocilizumab als monotherapie is onderzocht. [16-20] Er zijn geen vergelijkbare publicaties over sarilumab. Van de vijf artikelen toonden twee artikelen een voordeel van het combineren met methotrexaat. [18,20] In de drie overige artikelen werd dit resultaat niet gevonden. [16,17,19] Belangrijk hierbij is dat de ACT-RAY-studie een NNT van minder dan 20 toont in het voordeel van combinatietherapie, maar dat dit verschil in ACR50-respons tussen beide behandelgroepen niet significant is. [18]

JAK-remming

Tofacitinib werd onderzocht in één studie. [21] De ORAL STRATEGY toonde een voordeel van een combinatie met methotrexaat (NNT 12,5). Wij vonden één artikel over baricitinib. Fleischmann et al. [22] lieten hierbij een NNT van 33 zien.

Vergelijking tussen b/tsDMARDs

Voor directe vergelijkingen tussen verschillende



Figuur 1. Flowchart van literatuursearch.

Tabel 1. Overzicht van geïncludeerde studies, b/tsmart in monotherapie versus b/tsDMARD plus csDMARD.

Publicatie	Therapeutische voorgeschiedenis	Monotherapie (middel, n)	Combinatietherapie (middel, n)	Tijdstip van meting	Number needed to treat
Breedveld, 2006	MTX-naief	ADA 40 mg 1x/ 2 weken + PBO (n = 274)	ADA 40 mg 1x/2 weken + MX 7.5-20 mg 1x/week (n= 268)	52 weken	4,8
Combe, 2006	SASP-faler	ETN 25 mg 2x/week + PBO (n=103)	ETN 25 mg 2x/week + SASP 3000 mg 1x/dag (n=100)	24 weken	20
Kameda, 2011	MTX-faler	ETN 25 mg 2x/week (n=74)	ETN 25 mg 2x/week + MTX 7 mg 1x/week (n=77)	52 weken	3,0
Klareskog, 2004	csDMARD-faler, MTX-naief	ETN 25 mg 2x/week + PBO (n=212)	ETN 25 mg 2x/week + MTX 7.5-20 mg/week (n=218)	52 weken	3,8
Van Riel, 2006	MTX-faler	ETN 25 mg 2x/week (n=160)	ETN 25 mg 2x/week + MTX > 12.5 mg/week (n=155)	16 weken	50
Maini, 1998	MTX-faler	INF 3 mg/kg (n=15)	INF 3 mg/kg + MTX 7.5 mg/week (n=14)	26 weken	4.2
Emery, 2009	MTX-naief, bDMARD-naief	GOL 100 mg 1x/4 weken + PBO (n=159)	GOL 100 mg 1x/4 weken + MTX 10-20 mg/week (n=159)	24 weken	25
Keystone, 2009	MTX-faler, bDMARD-naief	GOL 100 mg 1x/ 4 weken + PBO (n= 133)	GOL 100 mg 1x/4 weken + MTX 10-20 mg/week (n=89)	14 weken	5.9
Weinblatt, 2012	csDMARD-faler	CZP 200 mg 1x/2 weken (n= 154)	CZP 200 mg 1x/ 2 weken + MTX 17 mg/week (n=589)	12 weken	17
Edwards, 2004	MTX-faler	RIT 1000 mg (dag 1 & dag 15) + PBO (n=40)	RIT 1000 mg (dag 1 & dag 15) + MTX 10-15 mg/week (n=40)	24 weken	10
Emery, 2014	MTX-naief	ABA 125 mg/week (n=116)	ABA 125 mg/week + MTX 7.5-20 mg/week (n=119)	24 weken	5.9
Nash, 2013	csDMARD-faler	ABA 125 mg/week (n=49)	ABA 125 mg/week + MTX >10 mg/week (n=51)	18 weken	25
Bijlsma, 2016	DMARD-naief	TOC 8 mg/kg 1x/4 weken + PBO (n=108)	TOC 8 mg/kg 1x/4 weken + MTX 5-30 mg/week (n=103)	24 weken	20
Burmester, 2016	MTX-naief, bDMARD-naief	TOC 8 mg/kg 1x/4 weken + PBO (n=289)	TOC 8 mg/kg 1x/4 weken + MTX 7.5-20 mg/week (n=292)	24 weken	33
Dougados, 2014	MTX-faler, bDMARD-naief	TOC 8 mg/kg 1x/4 weken + PBO (n=277)	TOC 8 mg/kg 1x/4 weken + MTX 15 mg/week (n=279)	24 weken	18,9
Kaneko, 2016	MTX-faler, bDMARD-naief	TOC 8 mg/kg 1x/4 weken (n=115)	TOC 8 mg/kg 1x/4 weken + MTX 6-8 mg/kg (n=118)	24 weken	100
Maini, 2006	MTX-faler	TOC 8mg/kg 1x/4 weken + PBO (n=52)	TOC 8 mg/kg 1x/4 weken + MTX 10-25 mg/week (n=50)	24 weken	8,3
Fleischmann, 2017	MTX-faler, TNFi- en TOF-naief	TOF 5 mg 2x/dag + PBO (n=386)	TOF 5 mg 2x/dag + MTX 15-25 mg/week (n=378)	24 weken	13
Fleischmann, 2017	DMARD-naief	BAR 4 mg 1x/dag + PBO (n=159)	BAR 4 mg 1x/dag + MTX 10-20 mg/week (n=215)	24 weken	33

MTX = methotrexaat, ADA = adalimumab, PBO = placebo, ETN = etanercept, DMARD = disease-modifying antirheumatic drug, csDMARD = conventioneel synthetisch DMARD, bDMARD = biological DMARD, TNFi = TNF-alfa-inhibitor, SASP = sulfasalazine, GOL = golimumab, CZP = certolizumab-pegol, RIT = rituximab, ABA = abatacept, TOC = tocilizumab, TOF = tofacitinib, BAR = baricitinib

bDMARDs in monotherapie vonden we drie artikelen (tabel 2). [23-25] Hieruit blijkt dat bij monotherapie zowel beide IL-6-remmers (tocilizumab, sarilumab) als tofacitinib een betere primaire effectiviteit laten zien dan de TNF-remmer adalimumab. De NNT lag rond de vijf.

Subanalyse in patiënten die eerder op MTX faalden

Voor adalimumab en baricitinib zijn geen studies verricht bij patiënten die op MTX gefaald zijn. Voor zowel abatacept als golimumab resteert nog een artikel. Bij abatacept laat deze geen toegevoegde waarde zien van het toevoegen van MTX [5]; bij golimumab resteert de studie waarin MTX een duidelijk additioneel effect heeft. [12] Bij de overige middelen verandert niets aan de balans van de resultaten.

DISCUSSIE

De meeste biologicals laten een duidelijk betere primaire respons zien wanneer ze gecombineerd worden met een csDMARD, met NNT's die (ruim) beneden de twintig liggen. Uitzondering lijken tocilizumab en baricitinib. Een aantal aspecten van bDMARD-monotherapie is zinvol om te bespreken.

Alle studies op één na maakten gebruik van methotrexaat (MTX) als csDMARD. De studie [4] die sulfasalazine als alternatief voor csDMARD heeft ingezet, liet hiervan geen toegevoegde waarde zien. Het is dus lastig om de data te extrapoleren naar andere csDMARDs voor patiënten die MTX niet kunnen verdragen. Het zou kunnen zijn dat het additionele effect van sulfasalazine, bij combinatie met etanercept, minder is dan van MTX. Het gebruik van leflunomide als concomitant van csDMARD is onderzocht in een niet-gerandomiseerde studie met rituximab. [26] Hier laat leflunomide een beter effect zien in vergelijking met MTX. Naast MTX lijkt leflunomide – met name

bij rituximab – een goed alternatief.

Daarnaast is bij het beoordelen van de studies van belang dat de gebruikte patiëntenpopulatie vergelijkbaar is met de RA-patiënt in de Nederlandse praktijk. Dat maakt het moeilijk om onder andere de GO-BEFORE (golimumab) [11] en de RA-BEGIN (baricitinib) [22] in de juiste context te plaatsen. Immers, vooral wanneer er in Nederland gestart wordt met een bDMARD, zijn vaak al een of meerdere csDMARDs geprobeerd, waaronder vrijwel altijd MTX (Conceptrichtlijn Medicamenteuze behandeling van Reumatoïde Artritis, NVR). In de toekomst zou het wenselijk zijn als van een aantal middelen ook data worden gepubliceerd over patiënten die op een eerdere csDMARD gefaald hebben. Zoals voor alle studies met b/tsDMARDs, zouden onderzoeken met monotherapie meer bijdragen als ze worden verricht in de populatie waar ze ook voor bedoeld zijn, met andere woorden: in patiënten die intolerant zijn of een contra-indicatie hebben voor een csDMARD.

Een beperking van dit overzicht is dat enkel is gekeken naar kortetermijneffecten op ziekteactiviteit en niet naar preventie van radiologische schade, secundaire effectiviteit of drug survival. Diverse studies met tocilizumab suggereren bijvoorbeeld dat kans op structurele schade groter is bij monotherapie [16,18], hoewel dit verschil in een meta-analyse niet statistisch significant was (Verhoeven et al., abstract NVR-Najaarsdagen 2019). Wat betreft secundaire effectiviteit (drug survival) is er een aantal studies dat suggereert dat, in tegenstelling tot TNF-alfa-remmers, voor IL-6-remmers het toevoegen van een csDMARD geen effect heeft. [27-29] Wel is er een verschil in patiëntgerapporteerde uitkomsten zoals pijn, in het voordeel van combinatietherapie. [18] Al dit soort aspecten moeten worden meegenomen in de besluitvorming rondom de keuze tussen mono- en combinatietherapie.

Tabel 2. Overzicht van geïncludeerde studies, b/tsDMARD in monotherapie versus b/tsDMARD in monotherapie.

Publicatie	Therapeutische voorgeschiedenis	Monotherapie 1 (middel, n)	Monotherapie 2 (middel, n)	Tijdstip van meting	Number needed to treat
Burmester, 2017	MTX-faler, bDMARD-naïef	ADA 40 mg 1x/2 weken (n=185)	SAR 200 mg 1x/2 weken (n=184)	24 weken	6.3
Fleischmann, 2012	csDMARD-faler, bDMARD-naïef	ADA 40 mg 1x/2 weken (n=49)	TOF 5 mg 2x/dag (n=53)	24 weken	4.0
Gabay, 2013	MTX-faler, bDMARD-naïef	ADA 40 mg 1x/2 weken (n=163)	TOC 8 mg/kg 1x/4 weken (n=163)	24 weken	5.3

MTX = methotrexaat, DMARD = disease modifying antirheumatic drug, bDMARD = biological DMARD, csDMARD = conventioneel synthetisch DNARDADA = adalimumab, SAR = sarilimumab, TOF = tofacitinib, TOC = tocilizumab

Een sterk punt van deze inventarisatie is de volledigheid, aangezien we hebben gezocht op alle middelen die in Nederland geregistreerd zijn als b/tsDMARD bij RA. Daarnaast geeft het berekenen van NNT een indicatie voor de effectsterkte. Deze benadering laat ook zien dat het synergistische effect niet zwart-wit is, maar eerder een glijdende schaal: bij de ene b/tsDMARD is het NNT voor het geven van een csDMARD hoger dan bij het andere. Deze effectsterkte kan worden meegenomen om in te schatten hoe de nadelen van het csDMARD (patiëntbelasting, kosten, bijwerkingen) opwegen tegen de baten (betere onderdrukking van de ziekteactiviteit). Bovenstaande conclusies zijn grotendeels overeenkomstig met de Europese richtlijn voor de behandeling van RA. [1] Dit in 2016 geformuleerde advies benoemt dat alle b/tsDMARDs indien mogelijk gecombineerd moeten worden met een csDMARD. Indien dit niet mogelijk is, spreken ze een voorkeur uit voor IL-6-remmers of JAK-remmers. De steun voor een combinatietherapie, ook bij IL-6- en JAK-remmers, kan verklaard worden door het meenemen van andere uitkomstmaten, zoals erosies [17] of secundaire effectiviteit. [18]

CONCLUSIES

bDMARDs moeten bij de behandeling van RA indien mogelijk gecombineerd worden met een csDMARD, zoals MTX. Wanneer er geen andere keuze is dan monotherapie, werken zowel beide IL-6-remmers als tofacitinib beter dan adalimumab. Langetermijneffectiviteit, kosten, veiligheid en compliance dienen te worden meegenomen in de overweging om bij het gebruik van een b/tsDMARD, een csDMARD te geven of achterwege te laten.

REFERENTIES

1. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drug: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(6):960-977.
2. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(1):222-229.
3. Lee SJ, Chang H, Yazici Y, Greenberg JD, Kremer JM, Kavanaugh A. Utilization trends of tumor necrosis factor inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in a United States observational cohort study. *J Rheumatol* 2009;36(8):1611-1617.
4. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006;65(10):1357-1362.
5. Nash P, Nayiager S, Genovese MC, Kivitz AJ, Oelke K, Ludivico C, Palmer W et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(5):718-728.
6. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, Sharp J et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):26-37.
7. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol* 2011;38(8):1585-1592.
8. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9410):675-681.
9. Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, Freundlich B, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1478-1483.
10. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal

-
- antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1552-1563.
11. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, Nash P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2272-2283.
 12. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):789-796.
 13. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TW, Emery P, Pope J, Massarotti EM, Van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(12):2204-2214.
 14. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2572-2581.
 15. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, Combe BG, Furst DE, Barré E, Karyekar CS, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis* 2015;74(1):19-26.

De overige referenties zijn op te vragen bij de auteur.

CORRESPONDENTIE

drs. Tamara W. van Hal, arts-onderzoeker,
Sint Maartenskliniek, Nijmegen
Tel. 024 365 9278
E-mailadres: t.vanhal@maartenskliniek.nl