

# Het effect van toevoeging van een biological DMARD aan de behandeling met een synthetische DMARD op lange termijn gewrichtsschade door reumatoïde artritis

S. Baghban <sup>a\*</sup>, L. Krens <sup>a</sup>, M.J. Henstra <sup>a</sup>, L.M. Vermeer <sup>b</sup>, K.C.M. van der Elst <sup>a</sup> en H.J. Bernelot Moens <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo.

<sup>b</sup> ZGT Academie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo.

<sup>c</sup> Afdeling Reumatologie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo.

\* Correspondentie: samira\_410@hotmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van S. Baghban.

Citeer als: Baghban S, Krens L, Henstra MJ, Vermeer LM, van der Elst KCM, Bernelot Moens HJ. Het effect van toevoeging van een biological DMARD aan de behandeling met een synthetische DMARD op lange termijn gewrichtsschade door reumatoïde artritis. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1693.

## Kernpunten

- Ruim 55% van de reumatoïde artritis-patiënten hebben geen gewrichtsschade ontwikkeld 8,5 jaar na diagnose.
- Lange termijn gewrichtsschade door reumatoïde artritis is niet significant verschillend tussen patiënten die behandelend zijn met alleen synthetische DMARD's en de patiënten bij wie een biological DMARD is toegevoegd.
- De functionele beperking bij reumatoïde artritis-patiënten is relatief laag maar significant hoger bij patiënten bij wie een biological DMARD is toegevoegd aan de behandeling. Dit verschil is echter niet klinisch relevant.

## Inleiding

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische, potentieel invaliderende, systemische ziekte met onbekende oorzaak. De ziekte kenmerkt zich door ontsteking van de gewrichten en op de lange termijn door gewrichtsschade. De behandeling is gericht op het verbeteren van symptomen, het beperken van invaliditeit en het beheersen en voorkomen van gewrichtsschade [1].

De medicamenteuze behandeling van RA bestaat uit de *non steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) en glucocorticoïden voor het bestrijden van acute symptomen en de *synthetic disease modifying antirheumatic*

## ABSTRACT

*The effect of addition of biological DMARD to synthetic DMARD on the long term articular damage by rheumatoid arthritis*

OBJECTIVE and DESIGN

This study examines the effects of biological DMARDs (bDMARDs) on joint damage after 5 or more years since rheumatoid arthritis (RA) diagnosis. Long term joint damage is compared in patients who have never used bDMARDs and patients who have used bDMARDs. Joint damage is measured with the Rheumatoid Arthritis Articular Damage (RAAD) score, a non-radiographic method in a retrospective cohort study.

METHODS

RA patients > 18 years who were diagnosed with RA from 1 January 2004 to 31 December 2011 by the rheumatologist in the Hospital Group Twente were included. Further inclusion criteria were prescription for a DMARD, a minimum follow-up of 5 years, and at least one RAAD score available. Exclusion criteria were discarding RA diagnosis during follow-up and receiving a DMARD for any other indication than RA. The exposure of interest was the type of treatment: synthetic (sDMARD) or biologic DMARD.

RESULTS

305 patients were included in this cohort, of which 101 used a bDMARD. Baseline characteristics were not significantly different in terms of prognostic factors for joint damage progression, with the exception of age; patients in the bDMARD group were significantly younger. During follow-up, the highest disease activity score (DAS28) was significantly higher in the bDMARD group (median = 5.0, IQR = 4.2 – 5.8 versus 4.3, 2.9 – 5.1;  $P < 0.001$ ).

No significant differences in long term joint damage were observed ( $b = -0.15$ , 95% CI =  $-0.9 - 0.6$ ;  $P = 0.69$ ), even after adjusting for potential confounders like DAS28, gender, age, rheumatoid factor and smoking habits ( $b = -0.26$ , 95% CI =  $-1.9 - 1.4$ ;  $P = 0.76$ ).

CONCLUSION

Long term joint damage by RA was not significantly different between patients who were treated with sDMARDs and patients who had an addition of a bDMARD to the treatment with a sDMARD.

drugs (sDMARDs) en *biological disease modifying anti-rheumatic drugs* (bDMARDs) voor het verminderen van de ziekteactiviteit en het voorkomen van gewrichtsschade [1,2].

Het optreden van lange termijn gewrichtsschade, een belangrijke uitkomstmaat bij de behandeling van RA, is echter weinig onderzocht. Het is niet vastgesteld of langdurige behandeling met kostbare bDMARDs de gewrichtsschade daadwerkelijk vermindert [3].

Bevindingen uit de literatuur zijn tegenstrijdig. Ciubotario et al. laten een vermindering in de progressie van de radiografische gewrichtsschade zien bij gebruik van een bDMARD vergeleken met een sDMARD, terwijl Klarenbeek et al. geen verschil vinden in twee groepen die behandeld werden met een combinatietherapie van een sDMARD met infliximab of een combinatietherapie van twee sDMARD's met prednisolon [4,5]. Bovendien is de termijn waarin de gewrichtsschade is gemeten relatief kort – 3 tot 5 jaar na RA-diagnose. Tevens zijn de meest toegepaste meetmethodes voor gewrichtsschade radiografische methodes die zich beperken tot schade aan handen en voeten [6].

In deze studie wordt het effect van het toevoegen van een bDMARD aan een behandeling met een sDMARD op de lange termijn gewrichtsschade door RA vergeleken met het effect van een behandeling met alleen sDMARD('s); de lange termijn gewrichtsschade is gemeten middels de Rheumatoid Arthritis Articular Damage (RAAD)-score [7].

## Methoden

### Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestaat uit patiënten met RA ouder dan 18 jaar gediagnostiseerd in de periode vanaf 1 januari 2004 tot 1 januari 2012. De inclusiecriteria zijn: RA-diagnose, gebruik van minimaal 1 DMARD en een follow-up van minimaal vijf jaar met een RAAD-score gemeten 5 jaar na RA-diagnose. Patiënten met gebruik van een bDMARD korter dan 1 jaar werden geëxcludeerd.

### Onderzoekopzet

Deze studie betreft een niet-WMO-plichtige, retrospectieve studie. In deze studie zijn twee groepen patiënten met elkaar vergeleken, de sDMARD- en bDMARD-groep. De sDMARD-groep bevat patiënten behandeld met 1 of meerdere sDMARD(s) en de bDMARD-groep bevat patiënten bij wie een bDMARD aan een behandeling met sDMARD is toegevoegd.

De basiskarakteristieken zijn ten tijde van RA-diagnose gemeten. De hoogste ziekteactiviteit (hoogste DAS28) is afkomstig uit de follow-up gegevens.

### Uitkomstmaten

De primaire uitkomst is de lange termijn gewrichtsschade gemeten met behulp van de RAAD-score [7]. De secundaire uitkomstmaat is de functionele beperking gemeten door middel van de gevalideerde Health

Assessment Questionnaire-score (HAQ) [8]. De laatst gemeten RAAD-score en HAQ-score – gemeten op minimaal 5 jaar na RA-diagnose – zijn gebruikt als uitkomstmaat.

De RAAD-score is toegepast voor het meten van de lange termijn gewrichtsschade. Als lange termijn wordt een periode van minimaal 5 jaar na RA-diagnose aangehouden. De RAAD-score is een gevalideerd klinisch scoringssysteem gebaseerd op het type gewricht en de ernst van de gewrichtsschade, welke 35 gewrichten scoort op een schaal van 0 tot 2. De RAAD-score is eenvoudig uitvoerbaar en correleert met radiologische scores en de ziekteduur, maar niet met de ziekteactiviteit op het meetmoment [7].

### Data-analyse

Uit de powerberekening – berekend met een verschil van 2 punten in RAAD-score, een power van 80% en gewenst significantieniveau van 0,05 – volgt dat 296 patiënten (1:4 voor bDMARD ten opzichte van sDMARD) nodig zijn voor het aantonen van een significant verschil in de RAAD-score. Demografische gegevens tussen de sDMARD- en de bDMARD-groep zijn vergeleken met behulp van de chi-kwadraattoets voor categoriale vergelijkingen en de onafhankelijke t-toets of Mann-Whitney-toets voor continue variabelen afhankelijk van de verdeling.

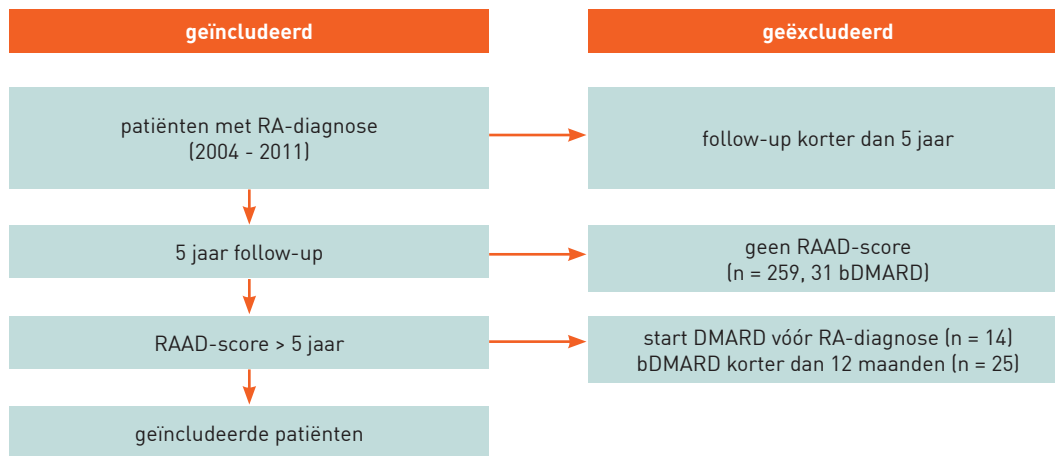
Mogelijk worden bDMARDs toegepast bij patiënten met een hogere ziekteactiviteit en zou er dus sprake kunnen zijn van *confounding by indication*. Om hiervoor te corrigeren is gebruik gemaakt van de *propensity score*. Deze score berekent de kans op het krijgen van een behandeling met bDMARD. In de *propensity score* zijn geslacht, leeftijd, hoogste ziekteactiviteitscore (DAS28) en alle patiëntkarakteristieken bij start met een P-waarde < 0,1 meegenomen [9].

De primaire uitkomstmaat is geanalyseerd met behulp van een multivariaat lineair regressiemodel met de RAAD-score als de afhankelijke variabele en de sDMARD of bDMARD als primaire onafhankelijke variabelen. De behandelduur met bDMARD, totale behandelduur met DMARD, de ziekteduur en de *propensity score* dienden als secundaire onafhankelijke variabelen. De secundaire uitkomstmaat is geanalyseerd met behulp van de Mann-Whitneytoets.

## Resultaten

Er zijn in totaal 305 patiënten geïncludeerd waarvan 101 patiënten in de bDMARD-groep (figuur 1). Patiënten in de bDMARD-groep zijn significant jonger (gemiddelde = 49, standaarddeviatie [SD] = 13 ten opzichte van een gemiddelde van 57 en SD = 14 jaar in de sDMARD-groep;  $P < 0,001$ ). De DAS28 is bij start voor beide groepen relatief hoog (4,9 ten opzichte van 4,7 op een schaal van 0 tot 10 respectievelijk voor bDMARD en sDMARD). De hoogst gemeten DAS28 gedurende de follow-upperiode is significant hoger in de bDMARD-groep (mediaan = 5,0, interkwartielafstand [IQR] = 4,2-5,8 ten opzichte van 4,3 met IQR = 2,9-5,1 in de sDMARD-groep;  $P < 0,001$ ).

**Figuur 1** Stroomschema geïncludeerde en geëxcludeerde patiënten



RA: reumatoïde artritis, RAAD-score: Rheumatoid Arthritis Articular Damage-score, (b)DMARD: (biological) *disease modifying antirheumatic drug*.

Het aantal gebruikers van orale prednis(ol)on is hoger binnen de bDMARD-groep. De gemiddelde gebruiksduur bedraagt in beide groepen 30 maanden. Binnen de bDMARD-groep hebben 95 van de patiënten (94%) prednis(ol)on gebruikt vóór het starten met een bDMARD.

Een behandeling met een bDMARD is in 24% van de gevallen gestart binnen 12 maanden na de RA-diagnose, in 50% van de gevallen binnen 24 maanden en in 60% van de gevallen binnen 30 maanden.

Er is geen significant verschil in RAAD-score tussen beide groepen ( $b = -0,15$ , 95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] =  $-0,9-0,6$ ;  $P = 0,69$ ). Na correctie voor de behandelduur met bDMARD, totale behandelduur met DMARD en de ziekteduur is er tevens geen significant verschil in RAAD-score tussen de groepen ( $b = -0,19$ , 95%-BI =  $-1,6-1,3$ ;  $P = 0,80$ ). Deze uitkomst blijft onveranderd na de correctie voor *confounding by indication* door middel van de *propensity score* ( $b = -0,14$ , 95%-BI =  $-1,8-1,5$ ;  $P = 0,86$ ). In beide groepen heeft een substantieel deel van de patiënten geen gewrichtsschade – RAAD-score van 0 (55,4% ten opzichte van 57,4% voor bDMARD en sDMARD respectievelijk).

Voor 200 patiënten is de lange termijn – minimaal 5 jaar na RA-diagnose – HAQ-waarde bekend. ( $n = 80$  ten opzichte van 120 voor bDMARD en sDMARD). De HAQ-waarde (schaal 0 tot 3) is significant hoger voor de bDMARD-groep (mediaan = 0,3, IQR = 0,0-0,9 ten opzichte van 0,1, IQR 0,0-0,4;  $P = 0,002$ ). De resultaten zijn terug te vinden in tabel 1.

## Beschouwing

In deze retrospectieve cohortstudie is geen significant verschil gevonden in de lange termijn gewrichtsschade gemeten door middel van de RAAD-score tussen patiënten die behandeld zijn met sDMARD(s) en bDMARD. Deze

bevindingen komen overeen met de bevindingen uit de studie van Klarenbeek et al., maar zijn tegenstrijdig met de bevindingen van Ciubotario et al. [5,4]. Een verklaring hiervoor kan het verschil zijn in patiëntenpopulatie. Ciubotario et al. hebben onderzoek gedaan naar patiënten in remissie en tonen een vermindering van de progressie van de radiografische gewrichtsschade bij patiënten die behandeld worden met bDMARD ten opzichte van sDMARD, maar verklaart dit verschil klinisch irrelevant door een zeer kleine effectgrootte in de uitkomsten [4].

Tevens is opmerkelijk dat een substantieel deel van de patiënten in beide groepen na gemiddeld 8,5 jaar na RA-diagnose geen gewrichtsschade heeft ontwikkeld. De RAAD-score meet de cumulatieve irreversibele gewrichtsschade, die bij deze groep patiënten na 8,5 jaar niet aanwezig was. Deze studie doet echter geen uitspraak over de gewrichtsschade na een nog langere periode van bijvoorbeeld 15 tot 20 jaar na RA-diagnose. Het verdient daarom de aanbeveling een studie zoals deze te herhalen na een langere observatieperiode.

De hoogst gemeten DAS28 is zoals verwacht significant hoger bij de bDMARD-groep. Dit is eerder gevonden door Klarenbeek et al. [5]. De hogere ziekteactiviteit binnen de bDMARD-groep heeft echter niet geleid tot meer gewrichtsschade binnen deze groep. Deze bevinding wordt niet ondersteund door eerdere studies [5]. Volgens de literatuur leidt een frequent hoge ziekteactiviteit tot meer gewrichtsschade [1,5,10]. Dit verschil in de bevindingen kan mogelijk verklaard worden door het tijdig aanpassen van de behandeling en het inzetten van een bDMARD binnen dit cohort, waardoor de ziekteactiviteit niet langdurig hoog is geweest. Gezien de hogere ziekteactiviteit binnen de bDMARD-groep zou verondersteld kunnen worden dat het inzetten van bDMARD de lange termijn gewrichtsschade heeft beperkt.

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

	bDMARD n = 101	sDMARD n = 204	P-waarde
<b>Bij start</b>			
Leeftijd in jaren, gemiddelde (SD)	49 (13)	57 (14)	< 0,001
Vrouw, n (%)	63 (62,4)	129 (63,2)	0,884
BSE, mediaan (IQR)	22 (14-37,5)	27,5 (13,2-43,7)	0,174
CRP, mediaan (IQR)	10 (3-21)	15 (4-36)	0,102
ACR2010 $\geq$ 6, n (%)	79 (78,2)	158 (78,2)	1,000
Reumafactor $\geq$ 19, n (%)	81 (81)	145 (71,1)	0,058
Anti-CCP $\geq$ 7, n (%)	54 (76,1)	90 (70,9)	0,432
Duur reumatoïde artritis $\geq$ 6 weken, n (%)	5 (5)	11 (5,4)	0,863
Rookgedrag, n (%)			0,013
• nooit gerookt	34 (37,8)	73 (39)	
• is gestopt	21 (23,3)	70 (37,4)	
• rookt	35 (38,9)	44 (23,5)	
Aangedane gewrichten, n (%)			0,831
• 1 medium-groot gewricht	1 (1)	2 (1)	
• 1 tot 3 kleine gewrichten	14 (13,8)	38 (18,7)	
• 2 tot 10 medium-groot gewrichten	11 (10,9)	25 (12,3)	
• 4 tot 10 kleine gewrichten	50 (49,5)	94 (46,3)	
• meer dan 10 gewrichten	25 (24,8)	44 (21,7)	
Aanwezigheid van reumanoduli, n (%)	3 (3,2)	12 (6,2)	0,288
Aanwezigheid van erosies van botten, n (%)	17 (16,8)	46 (22,9)	0,222
DAS28 (BSE), mediaan (IQR)	4,9 (4,3-5,6)	4,7 (3,8-5,5)	0,166
<b>Na follow-up</b>			
RAAD-score, mediaan (IQR)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,787
HAQ, mediaan (IQR)	0,3 (0-0,9)	0,1 (0-0,4)	0,002
Hoogste gemeten DAS28 (BSE), mediaan (IQR)	5 (4,2-5,8)	4,3 (2,9-5,1)	< 0,001
Ziekte duur in jaren, gemiddelde (SD)	8,5 (1,9)	8,5 (2,2)	0,703
Behandelduur met DMARD in jaren, gemiddelde (SD)	8,5 (2,1)	8,2 (2,6)	0,415
Prednis(ol)on (oraal), n (%)	57 (56)	63 (30)	< 0,001
Voorgescreven sDMARD, n (%)			
• methotrexaat	86 (85)	168 (82)	
• sulfasalazine	11 (11)	14 (7)	
• hydroxychloroquine	4 (4)	22 (11)	
Voorgescreven bDMARD, n (%)			
• adalimumab	72 (71)		
• golimumab	17 (17)		
• etanercept	9 (9)		
• overige	3 (3)		

b/sDMARD: biological/synthetische *disease modifying antirheumatic drug*, SD: standaarddeviatie, BSE: bezinkingssnelheid erythrocyten, IQR: interkwartielafstand, CRP: c-reactief proteïne, ACR2010: *classification criteria for rheumatoid arthritis*, anti-CCP: anti-cyclisch citrulline peptide antistoffen, DAS28 (BSE): ziekteactiviteitscore gemeten op basis van BSE, RAAD-score: Rheumatoid Arthritis Articular Damage-score, HAQ: *health assessment questionnaire*.

Opmerkelijk is dat patiënten in de bDMARD-groep significant jonger zijn dan patiënten in de sDMARD-groep, met een gemiddeld leeftijdsverschil van 8 jaar. Dit is eerder waargenomen door Kalkan et al., waarbij is gekeken naar

de voorkeuren van specialisten en de variabelen die het voorschrijven van bDMARD beïnvloeden [11]. Dit verschil kan ook in ons cohort veroorzaakt zijn door de voorkeuren van de arts en de patiënt voor een specifieke behandeling.

De acceptatie van de mogelijke bijwerkingen van een bDMARD bij jongere patiënten kan hierbij een rol spelen.

De functionele beperking van de patiënten gemeten door middel van de HAQ is in beide groepen laag, maar bij de bDMARD-groep significant hoger met een verschil van 0,2 op een schaal van 0 tot 3. Een HAQ-score tussen 0 tot 1 suggereert geen tot matige functionele beperkingen waarbij een verschil van 0,2 als klinisch irrelevant beschouwd kan worden [8].

Deze studie betreft een retrospectieve cohortanalyse. Hierdoor is er uitval van patiënten bij wie de uitkomstmaat (nog) niet gemeten is. De bDMARD-patiënten met een RAAD-score zijn oververtegenwoordigd in deze studie. Dit zou mogelijk kunnen leiden tot selectiebias.

Verder is in deze studie met de *propensity score* gecorrigeerd voor *confounding by indication*. Echter blijft de kans op resterende *confounding* aanwezig, zoals de voorkeur van de

behandelaar of de patiënt voor een behandeling.

Een sterk punt van deze studie is de toegepaste meetmethode voor de lange termijn gewrichtsschade. De RAAD-score meet de gewrichtsschade aan 35 verschillende gewrichten en is eenvoudig uitvoerbaar. Daarnaast geven de retrospectieve data ondanks zijn eerder genoemde beperking, een goede weerspiegeling van de dagelijkse praktijk.

## Conclusie

Concluderend is de lange termijn gewrichtsschade door RA niet verschillend bij patiënten die behandeld zijn met sDMARD's en patiënten bij wie een bDMARD toegevoegd is aan de behandeling met een sDMARD. ■

Zie voor literatuurreferenties: npfo.nl.



Zelf een wetenschappelijk artikel publiceren in het NPFO?  
Neem contact op met de NPFO-redactie via [npfo@npfo.nl](mailto:npfo@npfo.nl)