

Folia Pharmacotherapeutica oktober 2020

## De behandeling van reumatoïde artritis: wat je als huisarts of apotheker moet weten

De behandeling van reumatoïde artritis (RA) gebeurt in de eerste plaats door de reumatoloog, maar vaak zijn de huisarts en de apotheker betrokken bij de opvolging ervan. Dit artikel vat samen wat men als huisarts of apotheker moet weten over de behandeling van RA.

Er wordt ingegaan op de volgende vragen:

1. Wat is reumatoïde artritis (RA)?
2. Wat is de behandeling van RA?
3. Wat zijn de ongewenste effecten van de medicamenteuze behandeling?
4. Wat zijn de contra-indicaties en interacties?
5. Wat te doen tijdens de zwangerschap en borstvoeding?
6. Hoe volgt men RA-patiënten op?
7. Conclusie

Dit artikel baseert zich op de richtlijnen van het National Institute of Clinical Excellence (NICE update 2018), het Farmacotherapeutisch Kompas (FTK 2018) en de European League Against Rheumatism (EULAR update 2019)<sup>1,2,3</sup>. **Omdat de *disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD's)* de hoeksteen van de behandeling van RA vormen, wordt voornamelijk hierop ingegaan. Corticosteroïden, analgetica en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, die ook bij RA worden gebruikt, worden hier vermeld, maar niet verder besproken. Ook andere vormen van polyarthritis worden niet besproken.**

Wil je je kennis over dit onderwerp versterken? Beantwoord de quizvragen in onze e-learning FoliaQuiz Reumatoïde artritis. Deze e-learning is gratis. Accreditering is voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

### 1. Wat is reumatoïde artritis (RA)?

De prevalentie van reumatoïde artritis en aanverwante aandoeningen is ongeveer 14 per 1.000 patiënten met een leeftijdsafhankelijke man-vrouw verhouding: 1 man op 3 vrouwen tot de leeftijd van 45 jaar, daarna neemt dit verschil af.<sup>4</sup>

Reumatoïde artritis (RA) is een **systemische inflammatoire gewrichtsaandoening** met volgende kenmerken:

- Er is een **chronische steriele ontsteking van de synovia** met pijn en zwelling voornamelijk van de kleine gewrichten en omliggende structuren van de extremiteiten. Dit leidt tot een verdikking van het synoviale membraan en erosies van het gewrichtskraakbeen en het onderliggende bot.
- **Aantasting van andere organen** zoals de huid, het hart, de longen en ogen wijzen op het systemisch karakter van deze aandoening. Koorts, malaise, gewichtsverlies en anemie komen voor bij hoge ziekteactiviteit of exacerbaties.
- Het natuurlijk verloop verschilt per individu, gaande van **mild tot progressief met exacerbaties en remissies, tot ernstige vervorming van de aangetaste gewrichten** en lichamelijke beperkingen.
- RA is een **auto-immuunaandoening**, waarvan de oorzaak onbekend is.



Genetische aanleg via bepaalde HLA-klasse II-allelen speelt een rol. Familiaal voorkomen verhoogt het risico. Reumafactoren of specifieke antistoffen tegen antigenen (b.v. anti-CCP, *anti-cyclic citrullinated peptides*) zijn vaak, maar niet altijd, in het bloed aanwezig.<sup>4</sup> Roken is geassocieerd met een verhoogde kans op het optreden van RA.<sup>4a</sup>

- **Een snelle diagnose en vroegtijdige behandeling kan een ernstig verloop beperken.**<sup>3,4</sup>

## 2. Wat is de behandeling van RA?

### Doel van de behandeling

Een echt curatieve behandeling bestaat (nog) niet. Het doel van de behandeling is de actieve ontsteking zo snel en zo volledig mogelijk te onderdrukken ("remissie"), en indien dit niet mogelijk is, een lage ziekteactiviteit te bereiken waardoor de invaliderende progressie wordt tegengehouden.<sup>3 5</sup>

### Welke geneesmiddelen worden gebruikt?

Voor de behandeling van RA gebruikt men:

- De "**disease-modifying anti-rheumatic drugs**" (**DMARD's**): zij vormen de belangrijkste groep. "*Disease-modifying*" wil zeggen: een combinatie van een verbetering van symptomen, een verbetering of normalisatie van het fysiek functioneren en de levenskwaliteit, en, in het bijzonder, het tegengaan van het optreden of de progressie van structurele schade aan het kraakbeen en bot.
- **Corticosteroiden (CS)** worden vaak bij vroege reumatoïde artritis gebruikt, in combinatie met DMARD's, om een snelle controle van de inflammatie te bekomen.<sup>3</sup> Ze hebben ook een beperkt *disease modifying* effect, maar chronische toediening is te mijden omwille van hun ongewenste effecten. Voor meer info over ongewenste effecten, voorzorgen, interacties en contra-indicaties, zie Repertorium 5.4. Corticosteroiden.
- **Analgetica en NSAID's** worden uitsluitend gebruikt voor de aanpak van resterende symptomen, voornamelijk pijn. Voor meer info over ongewenste effecten, voorzorgen, interacties en contra-indicaties, zie Repertorium 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding, 8.2. Analgetica - Antipyretica, 8.3. Opioïden en 9.1. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen.

Hieronder worden de DMARD's verder besproken.

De DMARD's kunnen in drie groepen worden onderverdeeld:

Conventional synthetic DMARD's (csDMARD's)	Biological DMARD's (bDMARD's)	Targeted synthetic DMARD's (tsDMARD's)
(Laaggedoseerd) methotrexaat Leflunomide Sulfasalazine Hydroxychloroquine	TNF-remmers Abatacept Rituximab Interleukine-antagonisten (anakinra, sarilumab en tocilizumab)	Tofacitinib Baricitinib Upadacitinib

### Hoe werken DMARD's ?

#### 1. De conventionele DMARD's

Het exacte werkingsmechanisme van de csDMARD's is niet volledig gekend. **Methotrexaat** (MTX) is een antagonist van foliumzuurafhankelijke enzymen die betrokken zijn bij DNA- en RNA-synthese. Het wordt standaard gebruikt in associatie met foliumzuur ter preventie van de ongewenste effecten. Het anti-inflammatoir effect ontstaat door een vermindering van de *tumour necrosis factor* (TNF) en de interleukinensecretie.<sup>6</sup> **Leflunomide** blokkeert het stimulerend effect van cytokinen op de T-celproliferatie.<sup>2</sup> Het werkingsmechanisme van **sulfasalazine** en **hydroxychloroquine** bij RA is onbekend.

#### 2. De biologische DMARD's

Biologische DMARD's werken in op specifieke immuunfactoren die een rol spelen in het ziekteproces van RA. Ze worden gegeven via infuus of injectie.

Tot de TNF-remmers behoren adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab en infliximab. Zij inhiberen de tumor-necrosis factor (TNF), een component van de ontstekingscascade. **Abatacept** verhindert de activering van T-lymfocyten en vermindert zo de productie van bepaalde cytokines.

**Rituximab** is een specifiek monoklonaal antilichaam tegen B-lymfocyten, terwijl anakinra (anti-IL1), sarilumab en tocilizumab (beide anti-IL6) **interleukine-antagonisten** zijn: ze binden op interleukine-receptoren en remmen zo de biologische activiteit van het interleukine, wat ook ontsteking remt.

### 3. *De targeted synthetic DMARD's*

Deze nieuwere geneesmiddelen zijn inhibitoren van proteïnekinasen van de familie van de Januskinasen (JAK): de **JAK-remmers** (zie Repertorium 12.3.2.5. Proteïnekinase-inhibitoren (niet-oncologisch)). Deze JAK-remmers remmen intracellulaire enzymen die betrokken zijn in de auto-immune ontstekingsreactie. Ze worden oraal ingenomen, in tegenstelling tot de bDMARD's. Hun langetermijneffecten en -veiligheid zijn nog niet zo goed gekend.

## Wat zeggen de meest recente wetenschappelijke richtlijnen in de behandeling van RA (Eular 2019)<sup>3</sup>?



De European League Against Rheumatism (EULAR) is een non-profit wetenschappelijke en educatieve associatie die alle gezondheidsexperten, patiëntengroepen en wetenschappelijke organisaties in verband met reumatische aandoeningen uit de Europese naties verenigt. Een van de voornaamste objectieven is het formuleren van adviezen gebaseerd op de laatste wetenschappelijke vooruitgang, om de ziektelast van reumatische aandoeningen te verminderen en de preventie, behandeling en rehabilitatie van musculoskeletale aandoeningen te verbeteren.<sup>6a</sup>

*Patiënten met RA worden in de eerste plaats door de reumatoloog of andere internist behandeld en opgevolgd. Vaak zullen ze echter bij resterende pijn- of inflammatoire klachten, herhalingsvoorschriften, monitoring, ongewenste effecten, etc. bij de huisarts of de apotheker te rade gaan, waardoor het belangrijk is dat die ook de voornaamste kenmerken en voornamelijk risico's van deze geneesmiddelen kennen.*

Vaak zijn verschillende **geneesmiddelen levenslang** gelijktijdig of opeenvolgend nodig. Dit brengt hoge individuele, medische en sociale kosten met zich mee, waar men oog voor moet hebben.

De behandelingsrichtlijnen zijn de volgende:

### Start van de behandeling

1. Zodra de diagnose van RA is gesteld, dient men **zo snel mogelijk te starten met DMARD's**, eventueel geassocieerd met glucocorticosteroiden (zie stap 3), want in haar natuurlijk beloop verbetert de aandoening niet spontaan. Het doel is een **aanhoudende remissie of lage ziekteactiviteit**. Bij actieve ziekte is **frequente monitoring**, elke 1 tot 3 maanden, vereist. Is er onvoldoende beterschap drie maanden na de start of is het vooropgestelde doel niet bereikt na zes maanden, dan dient men de behandeling aan te passen. De meeste patiënten reageren op een van de beschikbare DMARD's, maar het is niet op voorhand te voorspellen op welke.
2. **Methotrexaat (MTX) (oraal, 1x/week) in monotherapie is de eerste stap als csDMARD tenzij er contra-indicaties zijn zoals ernstige nierinsufficiëntie**. De aanbevolen startdosis is 7,5 mg. MTX wordt opgebouwd binnen een periode van 4 à 6 weken tot de *therapeutische dosis van 20 à 25 mg per week*. **Men ziet soms maar een effect na 8 tot 12 weken**. Men moet steeds **foliumzuur als supplement bijgeven: 5 à 10 mg eenmaal per week (de dag na de methotrexaatname) of 1 mg per dag**. Ernstige ongewenste effecten ter hoogte van de lever en bij bloedvorming kunnen optreden, maar in veel beperktere mate dan met de hogere dosissen van MTX die gebruikt worden bij kanker. MTX is ook de basis voor combinatietherapie, hetzij met corticosteroiden, hetzij met andere csDMARD's, bDMARD's of tsDMARD's.
3. Als er geen contra-indicaties zijn (b.v. slecht gecontroleerde diabetes), dienen **corticosteroiden (CS)** kortstondig toegevoegd bij het starten van de behandeling of als men csDMARD's wisselt. Ze dienen **als overbrugging ("bridging") tot de csDMARD's hun volledige werkzaamheid bereiken**<sup>5</sup>. Ze hebben een onmiddellijk effect op de gewrichtspijn en -zwellen. NICE stelt enerzijds dat er weinig RCT's zijn die overtuigend bewijs geven van hun doeltreffendheid als brugtherapie<sup>4</sup>. EULAR daarentegen versterkt deze aanbeveling ten opzichte van de vorige editie mede op basis van de Belgische CareRA studie<sup>6b</sup>. De corticosteroiden moeten wel zo snel als mogelijk worden

afgebouwd en gestopt, liefst binnen drie maanden na opstart. Indien niet mogelijk, wijst dit op een falen van de ingestelde therapeutische behandeling en moet men overschakelen naar een ander DMARD (zie verder).

4. Het **van bij het begin starten van twee csDMARD's heeft geen meerwaarde** ten opzichte van MTX alleen, ook niet wanneer MTX opgestart wordt met corticosteroiden als brugtherapie<sup>6b</sup>.
5. Het **starten van de behandeling met een bDMARD of tsDMARD, in plaats van een csDMARD, geeft geen voordeel. Er is evenmin bewijs dat het onmiddellijk combineren van MTX met een bDMARD of tsDMARD van bij de start een meerwaarde heeft** tegenover starten van alleen MTX (met corticosteroiden als brugtherapie) bij patiënten die voorheen nooit MTX hebben gekregen. Het opstarten met MTX en het later toevoegen van TNF-remmers geeft op termijn gelijkaardige resultaten als het combineren van beide vanaf de start. Veel patiënten met RA in een vroeg stadium bereiken ook remissie met MTX zonder het toevoegen van een bDMARD. Dit verloopt echter trager dan bij de combinatie, wat niet altijd de voorkeur is van patiënten. Er zijn tot nog toe geen rechtstreekse vergelijkingen tussen MTX + corticosteroiden en tsDMARD's in monotherapie. De combinatie MTX met tijdelijke corticosteroiden blijft dus de voorkeur behouden, ook op basis van kost-effectiviteit<sup>6c</sup>.
6. Als het gebruik van methotrexaat gecontra-indiceerd is of bij intolerantie, zijn **leflunomide of sulfasalazine de beste alternatieven**. Er is geen bewijs voor de meerwaarde van het onmiddellijk overschakelen naar een bDMARD of tsDMARD in monotherapie bij intolerantie voor MTX. Omdat **hydroxychloroquine** een zwak effect heeft op de klinische klachten van RA, maar niet op de structurele veranderingen, wordt het alleen gebruikt in de behandeling van patiënten *met milde RA*. Omdat er echter geen bewijs is dat het een sterkere klinische doeltreffendheid heeft, genieten leflunomide of sulfasalazine de voorkeur.

#### Aanpassing bij onvoldoende resultaat

7. **Als het behandelingsdoel na 6 maanden niet bereikt wordt met een eerste csDMARD, dient men andere csDMARD te overwegen of toe te voegen**, op voorwaarde dat er geen negatieve prognostische factoren aanwezig zijn.



De negatieve prognostische factoren zijn:

- Persistierende matige tot hoge ziekteactiviteit
- Hoge acute fase ontstekingsparameters (b.v. C-reactive protein of CRP, sedimentatiesnelheid)
- Groot aantal gezwollen gewrichten
- Aanwezigheid van hoge titers van reumafactor (RF) en/of auto-antistoffen (anti-CCP, "anti-cyclic citrullinated peptides")
- Aanwezigheid van vroegtijdige erosies
- Falen van twee of meer csDMARD's

8. Als het behandelingsdoel niet bereikt wordt met een eerste csDMARD en negatieve prognostische factoren aanwezig zijn, moet een **bDMARD of tsDMARD toegevoegd** worden aan de csDMARD. Volgens EULAR is er geen voorkeur tussen beide groepen.



Twee "non-inferiority" trials tonen een superioriteit van baricitinib of upadacitinib over adalimumab, maar een derde studie van tofacitinib + MTX toont dit niet.

"Non-inferiority" trials zijn onderzoeken die proberen aan te tonen dat behandeling A (meestal met een nieuw product) niet inferieur is aan behandeling B (meestal met een ouder product) als het verschil tussen beide behandelingen binnen een vooraf vastgelegde klinische marge valt. Deze marge is een afspraak tussen experts en is gebaseerd op literatuuronderzoek, bij voorkeur een meta-analyse.

Er is nog **weinig gekend over de langetermijnwerkzaamheid en -veiligheid van de tsDMARD's**. Naast een verhoogd risico op herpes zoster infecties, worden er ook veneuze trombo-embolieën (inclusief longembolus) beschreven met baricitinib, tofacitinib en upadacitinib, in het bijzonder bij oudere patiënten en patiënten met een verhoogd risico op trombozes.

9. **bdMARD's en tsDMARD's moeten gecombineerd worden met een csDMARD.** Hoewel tot 40% van de RA-patiënten een bdMARD in monotherapie krijgt, stelt EULAR dat een combinatie met een csDMARD meer voordelen biedt qua doeltreffendheid. In dat geval kunnen zelfs lagere dosissen van MTX (10mg/week) volstaan. Als een csDMARD niet kan gebruikt worden als co-medicatie, zijn er volgens EULAR wetenschappelijk onderbouwde argumenten dat monotherapie met interleukine-antagonisten (zoals tocilizumab en sarilumab) en tsDMARD's (de JAK-remmers) een voordeel kunnen hebben ten opzichte van andere bdMARD's.
10. Als een bdMARD of tsDMARD faalt, moet een verdere behandeling met een **ander bdMARD of tsDMARD overwogen worden**.

#### Afbouwen van de behandeling

11. Als de patiënt in aanhoudende remissie is na het afbouwen van corticosteroiden, kan de reumatoloog **overwegen om de bdMARD's of tsDMARD's af te bouwen**, zeker als de behandeling gecombineerd is met een csDMARD.
12. Blijft de patiënt in remissie, dan kan ook **overwogen worden de csDMARD af te bouwen**.

Een overzichtelijke flowchart van de verschillende stappen in de behandeling is terug te vinden via deze link: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2020/04/24/annrheumdis-2019-216655.full.pdf> (figuur 1).

### 3. Wat zijn de ongewenste effecten van de medicamenteuze behandeling?

In onderstaande tabel worden de voornaamste ongewenste effecten van de DMARD's weergegeven, zoals besproken in het artikel van *Red Whale GP-update* en in het Repertorium. Bijkomende informatie is terug te vinden in het Repertorium (9.2. Chronische artritis en 12.3.2. Middelen bij chronische immuungemedieerde aandoeningen) en in de SKP's van de betreffende geneesmiddelen.

csDMARD's	
Algemene ongewenste effecten	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematologische afwijkingen (anemie, trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose) <i>metrisico op infectie</i></li> <li>• Gastro-intestinale last, mondulceraties</li> <li>• Acute levertoxiciteit</li> <li>• Interstitieel longlijden</li> <li>• Allergische reacties (soms ernstig)</li> </ul>	
Bijkomende ongewenste effecten	
<b>Methotrexaat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische leverschade, cirrose</li> </ul>
<b>Leflunomide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perifere neuropathie</li> <li>• Haaruitval, eczeem, huiduitslag</li> <li>• Hypertensie</li> </ul>
<b>Sulfasalazine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Reversibele) verminderde mobiliteit en concentratie van zaadcellen bij de man</li> <li>• Huiduitslag, gaande tot zeer ernstige huidreacties</li> </ul>
<b>Hydroxychloroquine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressieve retinopathie, reversibele cornea-aantasting</li> <li>• Huiduitslag, verergeren van psoriasis</li> <li>• Verlenging QT-interval met risico van <i>torsades de pointes</i></li> <li>• Convulsies en perifere neuropathie</li> <li>• Cardiomyopathie</li> </ul>
bdMARD's	

<b>Algemene ongewenste effecten</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacties t.h.v. de injectieplaats bij subcutane toediening</li> <li>• Grieperig gevoel of gastro-intestinale stoornissen na toediening</li> <li>• Verhoogd risico op infecties, een reactivatie van tuberculose</li> <li>• Vermoeden van carcinogeen effect</li> <li>• Allergische reacties (soms ernstig)</li> <li>• Hematologische, lever- en lipidenstoornissen</li> </ul>	
<b>Bijkomende ongewenste effecten</b>	
<b>Anakinra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leverfunctiestoornissen</li> </ul>
<b>Sarilumab, tocilizumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leverfunctie- en lipidenstoornissen</li> <li>• Diverticulitis met perforatie</li> </ul>
<b>Infliximab (TNF-remmer)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infuusreacties, gaande tot anafylaxie</li> <li>• Laattijdige overgevoeligheidsreacties</li> </ul>
<b>tsDMARD's</b>	
<b>Algemene ongewenste effecten</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhoogd risico op infecties</li> <li>• Lipiden- en hematologische stoornissen (neutropenie, trombocytose)</li> <li>• Gastro-intestinale stoornissen, leverstoornissen</li> </ul>	
<b>Bijkomende ongewenste effecten</b>	
<b>Baricitinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veneuze trombo-embolie</li> </ul>
<b>Tofacitinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoofdpijn</li> <li>• Hypertensie</li> <li>• Longembool bij hoge doses</li> </ul>
<b>Upadacitinib</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoesten</li> </ul>

#### 4. Wat zijn de contra-indicaties en interacties?

In onderstaande tabel worden de voornaamste contra-indicaties overgenomen uit het Repertorium en per groep gecentraliseerd. Deze zijn vooral van belang voor de reumatoloog, maar zijn ook voor de huisarts en de apotheker van belang, zeker indien er co-morbiditeit aanwezig is en voorzorgen moeten genomen worden.

Geneesmiddel		CI = contra-indicaties, INT = interacties, BIJZ = bijzondere voorzorgen
<b>csDMARD's</b>		
<b>Methotrexaat</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleuravochtuitstorting of ascites</li> <li>• Alcoholmisbruik</li> <li>• Ernstige mond-, maag- en darmulcera, stomatitis</li> <li>• Nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie</li> </ul>
	<b>INT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met trimethoprim, co-trimoxazol en (zeker bij een vermindering van de nierfunctie) NSAID's</li> </ul>
	<b>BIJZ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Er wordt slechts 1 dosis methotrexaat per week gegeven bij RA</li> <li>• Om de toxiciteit van methotrexaat te verminderen wordt 1 mg/dag of 5 à 10 mg/week foliumzuur gegeven (de dag na de MTX-inname)</li> </ul>
<b>Leflunomide</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ernstige immunodeficiëntie, ernstige infectie</li> <li>• Nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie</li> </ul>
	<b>INT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Is een substraat van CYP1A2 en CYP2C19 (zie RepertoriumTabel Ic. in InL.6.3)</li> </ul>
<b>Sulfasalazine</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergie voor sulfamiden of acetylsalicylzuur</li> <li>• Kinderen jonger dan 2 jaar</li> </ul>
<b>Hydroxychloroquine</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch of medicamenteus)</li> <li>• Retinopathie</li> <li>• Ernstige leverinsufficiëntie</li> </ul>

	<b>INT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risico van torsades de pointes bij combinatie met andere middelen die QT-verlenging geven</li> <li>• Risico van hypoglykemie bij combinatie met insuline en andere hypoglykemiërende middelen</li> </ul>
	<b>BIJZ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voorzichtigheid is geboden bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase deficiëntie</li> </ul>
<b>bDMARD's*</b>		
<b>TNF-remmers</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actieve bacteriële of virale infectie, o.a. actieve tuberculose</li> <li>• Matig en ernstig hartfalen</li> <li>• Vaccinatie met levende vaccins</li> </ul>
	<b>BIJZ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van maligne aandoeningen. Er wordt aangeraden 5 jaar in remissie te zijn vooraleer een TNF-remmer te starten.</li> </ul>
<b>Abatacept, rituximab, anakinra, sarilumab, tocilizumab</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actieve infectie</li> </ul>
	<b>INT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelijktijdig gebruik van TNF-remmer (verhoogt het risico op ernstige infecties)</li> <li>• Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins</li> </ul>
<b>tsDMARD's*</b>		
<b>Baricitinib, tofacitinib, upadacitinib</b>	<b>CI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actieve infectie, o.a. tuberculose; latente tuberculose</li> <li>• Voor tofacitinib en upadacitinib: ernstige leverinsufficiëntie</li> </ul>
	<b>INT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib en upadacitinib zijn substraten van CYP3A4</li> </ul>
	<b>BIJZ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toediening van levende vaccins wordt afgeraden tijdens de behandeling.</li> </ul>
* Zie ook Hoge Gezondheidsraad. Advies 9158 IC-patiënten en vaccinatie: Vaccinatie van immuungecompromiteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen (september 2019); enkel beschikbaar in Engels (situatie op 01/04/20).		

## 5. Wat te doen tijdens de zwangerschap en borstvoeding?

Vanwege de risico's moet het gebruik van DMARD's tijdens de zwangerschap en borstvoeding besproken worden tussen de reumatoloog en de verloskundige/gynaecoloog. Omdat de huisarts, de vroedvrouw en de apotheker vaak geconfronteerd worden met vragen van patiënten hieromtrent, worden in **+meer info** de meest recente algemene aanbevelingen weergegeven<sup>7 9 10 10a 10b</sup>. Bij enige twijfel of ongerustheid is overleg met de verantwoordelijke specialist noodzakelijk. Bij hun afweziging zullen ze steeds rekening houden met de risico's en baten voor de patiënte en het kind. Voor de meeste recente middelen zijn zeer weinig gegevens over de veiligheid tijdens de zwangerschap en borstvoeding beschikbaar. Goede contraceptie kan aangewezen zijn tot enkele maanden na het stoppen, gezien de lange halfwaardetijd van sommige middelen.

Geneesmiddel	Aanbevelingen tijdens de zwangerschap en borstvoeding of bij geplande zwangerschap <sup>7,9,10,10a</sup>
Methotrexaat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gebruik niet tijdens de gehele zwangerschap</b> (risico op aangeboren afwijkingen en verminderde intelligentie) <b>en borstvoeding</b>. Best 3 maanden voor conceptie te stoppen (in die periode contraceptie aanbevolen). Anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling.</li> </ul>
Leflunomide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gebruik niet tijdens de gehele zwangerschap</b> (teratogeniteit) <b>en borstvoeding</b> (lange halfwaardetijd; afbouwen en washout met colestyramine bij kinderwens; stoppen en washout met colestyramine bij onverwachte zwangerschap). Anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling, tot 2 jaar na het stoppen ervan.</li> <li>• Risico op door de man gemedieerde foetale toxiciteit.</li> <li>• Borstvoeding: weinig gegevens. Te mijden.</li> </ul>
Sulfasalazine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Er zijn geen aanwijzingen van een teratogeen effect tijdens de gehele zwangerschap.</li> <li>• Bij zwangerschap steeds 4 mg foliumzuur associëren.</li> <li>• Bij borstvoeding geen dosissen boven 2g gebruiken; stoppen indien diarree bij de zuigeling ontstaat.</li> </ul>
Hydroxychloroquine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Er zijn geen aanwijzingen van een teratogeen effect. Zou veilig zijn tijdens de borstvoeding.</li> </ul>
TNF-remmers	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Er zijn nog veel onduidelijkheden over de effecten van deze middelen.</li> <li>• Infliximab, etanercept en adalimumab niet gebruiken vanaf 3<sup>e</sup> trimester wegens mogelijke immunosuppressie bij kind. Wanneer het biologisch geneesmiddel werd voortgezet na de 22<sup>ste</sup> week, geen levende vaccins toedienen bij de zuigeling in de eerste 6 levensmaanden<sup>10b</sup>.</li> <li>• Certolizumab zou veilig zijn tijdens de gehele zwangerschap omdat het de placenta niet passeert.</li> <li>• Golimumab kan waarschijnlijk tijdens het 1<sup>ste</sup> trimester gebruikt worden, maar er zijn weinig gegevens. Wanneer het biologisch geneesmiddel werd voortgezet na de 22<sup>ste</sup> week, geen levende vaccins toedienen bij de zuigeling in de eerste 6 levensmaanden<sup>10b</sup>.</li> <li>• TNF-remmers zijn waarschijnlijk compatibel met borstvoeding, maar voorzichtigheid wordt aangeraden.</li> </ul>
Abatacept, rituximab, anakinra, sarilumab, tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zwangerschap</b>: er zijn zeer weinig gegevens bij de mens, daarom <b>dienen ze vermeden te worden</b>: (1) Abatacept blijft in het organisme tot 3 maanden na het stoppen van behandeling. Effectieve contraceptie dient zolang gebruikt te worden. (2) Rituximab: te stoppen 6 maanden voor conceptie (in die periode blijft contraceptie aanbevolen). Bij accidentele blootstelling in het 1<sup>ste</sup> trimester werden geen afwijking vastgesteld. Neonatale hematologische toxiciteit bij gebruik in 2<sup>de</sup> en 3<sup>de</sup> trimester. (3) Tocilizumab: te stoppen 3 maanden voor conceptie (in die periode contraceptie aanbevolen). Accidentele blootstelling in het 1<sup>ste</sup> trimester lijkt onschadelijk te zijn. (4) Anakinra en sarilumab: weinig gegevens, te mijden. Wanneer deze biologische geneesmiddelen toch zouden voortgezet worden na de 22<sup>ste</sup> week, geen levende vaccins toedienen bij de zuigeling in de eerste 6 levensmaanden.</li> <li>• Borstvoeding: weinig gegevens. Best niet te gebruiken.</li> </ul>
Baricitinib, tofacitinib, upadacitinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwangerschap: het risico is onbekend, <b>best niet te gebruiken</b>.</li> <li>• Borstvoeding: weinig gegevens. Best niet te gebruiken.</li> </ul>

## 6. Hoe volgt men RA-patiënten op?

De huisarts en de apotheker hebben een belangrijke rol in de monitoring van RA-patiënten. Er dient gestreefd te worden naar een samenwerking met de reumatoloog, waarbij overleg centraal staat. Biologische monitoring is individueel verschillend en hangt af van de lever- en nierfunctie en het soort geneesmiddel, maar ook van eventuele comorbiditeiten. Onderstaande aanbevelingen kunnen dus



verschillen van patiënt tot patiënt. De tabel geeft enerzijds aan waar men tijdens de klinische opvolging aandacht voor moet hebben en anderzijds welke bloedtesten (of andere) dienen uitgevoerd te worden en welke periodiciteit best daarbij gevolgd wordt.<sup>5 11</sup>

csDMARD's		
<b>Klinisch</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Let op tekenen van infectie (griepig gevoel, keelpijn, koorts, hoesten etc.)</li> <li>• De meeste ongewenste effecten treden op in de eerste 3 maanden van behandeling</li> <li>• csDMARD's moeten niet gestopt worden voor chirurgie, wel bij ernstige infectie, in overleg met de specialist.</li> </ul>		
<b>Biologisch</b>		
Geneesmiddel	Bloedtest*	Periodiciteit
<b>MTX/LEF/SSZ</b>	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voor het starten</li> <li>• Vanaf de start elke 2 weken tot op stabiele dosis, na het bereiken van de stabiele dosis nog tweewekelijks gedurende 6 weken</li> <li>• Daarna maandelijks gedurende 3 maanden</li> <li>• Daarna 3-maandelijks zolang behandeling duurt of gebaseerd op klinische bevindingen</li> </ul>
<b>MET+LEF</b>	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vanaf start elke 2 weken tot op stabiele dosis, na het bereiken van de stabiele dosis nog eens gedurende 6 weken</li> <li>• Daarna maandelijks zolang de behandeling duurt</li> </ul>
<b>HCQ</b>	1, 2, 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimaal jaarlijks of frequenter, gebaseerd op klinische bevindingen</li> <li>• Oftalmologische controle vóór starten van de behandeling, 5 jaar na start en nadien jaarlijks</li> <li>• Regelmatige controle van de medicatielijst in het kader van mogelijke andere QT-verlengende medicatie</li> </ul>
bDMARD's		
<b>Klinisch</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Let op tekenen van infectie (griepig gevoel, keelpijn, koorts, hoesten etc.)</li> <li>• Bij chirurgie dienen bDMARD's gestopt te worden, in samenspraak met de specialist</li> <li>• Patiënten mogen geen levende vaccins krijgen</li> <li>• Mogelijke reactivatie van tuberculose of hepatitis B en C, waarvoor regelmatige screening nodig is</li> </ul>		
<b>Biologisch</b>		
Geneesmiddel	Bloedtest*	Periodiciteit
<b>TNF</b>	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In combinatie met MTX: zelfde monitoring schema als bij MTX</li> </ul>
<b>TCZ</b>	1, 2, 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vanaf start maandelijks tot 2 maanden, daarna 3-maandelijks</li> </ul>
	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vanaf start maandelijks tot 2 maanden, daarna 6-maandelijks</li> </ul>
<b>RTX</b>	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-maandelijks</li> </ul>
	2, 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimaal jaarlijks of frequenter, gebaseerd op klinische bevindingen</li> </ul>
<b>ABA, SAR</b>	1, 2, 3, 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimaal jaarlijks of frequenter, gebaseerd op klinische bevindingen</li> </ul>
tsDMARD's		
<b>Klinisch</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Let op tekenen van infectie (griepig gevoel, keelpijn, koorts, hoesten etc.)</li> <li>• Mogelijke reactivatie van tuberculose of hepatitis B en C, waarvoor regelmatige screening nodig is</li> <li>• Patiënten mogen geen levende vaccins krijgen</li> </ul>		
<b>Biologisch</b>		
Geneesmiddel	Bloedtest*	Periodiciteit
<b>TOF, BAR, UPA</b>	1, 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vanaf start maandelijks tot 2 maanden, daarna 3-maandelijks</li> </ul>
	2, 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimaal jaarlijks of frequenter, gebaseerd op klinische bevindingen</li> </ul>
<p><b>* Bloedtest:</b>            1 = RBC, WBC, bloedformule, trombocyten, hemoglobine, hematocriet            2 = Creatinine, eGFR            3 = AST (GOT), ALT (GPT)            4 = lipiden            MTX = methotrexaat, LEF = leflunomide, SSZ = sulfasalazine, HCQ = hydroxychloroquine, TCZ = tocilizumab, RTX = rituximab,            ABA = abatacept, SAR = sarilumab, TOF = tofacitinib, BAR = baricitinib, UPA = upadacitinib</p>		

Het te volgen beleid bij afwijkende bloedwaarden vindt men hier onder "meer info".



Onderstaande tabel geeft het te volgen beleid weer bij afwijkende bloedwaarden:

Afwijkend resultaat	Geeft risico op	Wat te doen?
WBC < 3,5 of neutrofielen < 1,6 x 10 <sup>9</sup> /L	Infectie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dringend overleg met reumatoloog</li> <li>• Bij koorts of neutrofielen &lt; 0,5 x 10<sup>9</sup>/L hospitalisatie</li> </ul>
Bloedplaatjes < 140 x 10 <sup>9</sup> /L	Bloeding	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dagelijks evolutie opvolgen, ook absolute waarden evalueren</li> <li>• &lt;50 x 10<sup>9</sup>/L: dringend overleg met reumatoloog</li> <li>• Bij bloeding of &lt; 20 x 10<sup>9</sup>/L: hospitalisatie</li> </ul>
MCV > 105 fl	Kan wijzen op B12/ folaat/ schildklier-probleem of overdreven alcoholinname	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bij 1<sup>ste</sup> keer: check B12/folaatdeficiëntie en schildkliertesten</li> <li>• Alcoholgebruik bevragen</li> </ul> <p><i>Noot: de meeste patiënten op methotrexaat en sulfasalazine hebben een verhoogd MCV</i></p>
Eosinofielen > 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L (meestal bij sulfasalazine)	Ernstige huidreacties, zoals Stevens-Johnson	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Huid en mucosa op afwijkingen onderzoeken</li> <li>• Overleg met reumatoloog</li> </ul>
AST/ALT 40-100 IU/L	Leverschade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DMARD niet stoppen</li> <li>• Evalueer andere factoren (alcoholinname, niet-alcoholische leververvetting)</li> <li>• Indien blijvend na 2 maanden, overleg met reumatoloog</li> </ul>
AST/ALT > 100 IU/L	Leverschade	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evalueer voor acute tekenen van leverschade, hospitalisatie indien aanwezig; zoniet overleg met reumatoloog</li> </ul> <p><i>Noot: indien de patiënt &gt; 3 maanden stabiel is, zijn andere oorzaken van leverschade meer waarschijnlijk</i></p>
Creatinine > 30% boven normale waarde OF nieuwe eGFR < 60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Nierfalen met opstapeling van metabolieten en beenmergtoxiciteit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overleg met reumatoloog</li> <li>• Vermijd het gebruik van NSAID's bij elke verminderde nierfunctie</li> </ul>
Val in albumine < 30 g/L	Leverschade of actieve ontsteking	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolutie opvolgen; leverfunctie verder onderzoeken</li> <li>• Overleg met reumatoloog</li> </ul>

## 7. Conclusie

Reumatoïde artritis is een potentieel invaliderende chronische aandoening, maar dankzij de DMARD's is de evolutie op lange termijn gunstiger dan vroeger. Niet alleen de reumatoloog maar ook de huisarts en de apotheker zijn (mee) verantwoordelijk voor het veiligheidsaspect van deze geneesmiddelen en de goede opvolging. Overleg tussen de hulpverleners en patiënt enerzijds en goede monitoring anderzijds zijn essentieel om de ziekte onder controle te krijgen en potentieel ernstige ongewenste effecten van de behandeling tijdig in te schatten.

## Algemene bronnen

1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline: Rheumatoid arthritis in adults: management. Published 11 July 2018. Bron: [www.nice.org.uk/guidance/ng100](http://www.nice.org.uk/guidance/ng100). Geraadpleegd op 31 maart 2020.

2 Farmacotherapeutisch Kompas. Reumatoïde artritis. Bron:

[https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/reumatoide\\_artritis](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/reumatoide_artritis). Geraadpleegd op 31 augustus 2020.

3 Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1-15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655

4 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-standaard Artritis. Bron:<https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-artritis>. Geraadpleegd op 31 augustus 2020.

4a Roelsgaard IK et al. Smoking cessation intervention for reducing disease activity in chronic autoimmune inflammatory joint diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, 9, CD012958. DOI: 10.1002/14651858.CD012958.pub2.

- 5 Red whale GP-Update. Disease-modifying drugs in inflammatory arthropathies. Online december 2018 (registratie vereist).
- 6 Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. 2009.
- 6a Eular website. Mission. Bron: [https://www.eular.org/eular\\_mission.cfm](https://www.eular.org/eular_mission.cfm) . Geraadpleegd op 31 augustus 2020.
- 6b Verschuere P et al. Effectiveness of methotrexate with step- down glucocorticoid remission induction (cobra slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat- to- target approach: 1- year results of CareRA, a randomised pragmatic open- label superiority trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:511–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209212
- 6c Pazmino S, Boonen A, Stouten V et al. Two-year cost-effectiveness of different COBRA-like intensive remission induction schemes in early rheumatoid arthritis: a piggyback study on the pragmatic randomised controlled CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):556-565. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216874
- 7 Bijwerkingen centrum Lareb. Bron: <https://www.lareb.nl/tis-knowledge>. Geraadpleegd op 31 augustus 2020.
- 8 Jethwa H. et al. Biologic agents in inflammatory arthritis. *British Journal of General Practice* 2018; 68:204-205. DOI: 10.3399/bjgp18X695705
- 9 Briggs. Geraadpleegd op 31 augustus 2020.
- 10 Centre de référence sur les Agents tératogènes (Le CRAT). Bron [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr). Geraadpleegd op 31 augustus 2020.
- 10a Flint J et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1693-7. DOI:10.1093/rheumatology/kev404
- 10b Hoge Gezondheidsraad. Advies 9158 IC-patiënten en vaccinatie: Vaccinatie van immuungecompromitteerde en chronische zieke kinderen en/of volwassenen (september 2019). Via <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9158-ic-patienten-en-vaccinatie>; enkel beschikbaar in Engels (situatie op 28/09/20)
- 11 Rigby W. et al. Review of routine laboratory monitoring for patients with rheumatoid arthritis receiving biologic or nonbiologic DMARDs. *Hindawi International Journal of Rheumatology*. Volume 2017. DOI: 201710.1155/2017/9614241

## Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

## Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

## Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.