



Langdurig gebruik van een lage dosis corticosteroiden bij vroege reumatoïde artritis

Referentie

Roubille C, Rincheval N, Dougados M, et al. Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1797-802. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210135

Duiding

Rene Westhovens, Onderzoekscentrum voor Skeletale Biologie en Engineering, KU Leuven; Dienst Reumatologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven

In 2006 bespraken we in Minerva een open label RCT die aantoonde dat een lage dosis prednisolon (7,5 mg/d) toegevoegd aan *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARD's), zoals methotrexaat (MTX), leidt tot een vertraagde radiologische progressie en meer remissie met weinig neveneffecten bij patiënten met vroege reumatoïde artritis (RA) (1,2). In 2017 gaven we ook duiding bij een andere open label RCT waarin werd aangetoond dat een vroege intensieve doelgerichte behandeling (*treat to target*) met een (combinatie-)therapie, waarin ook corticosteroiden een plaats hebben, na 10 jaar leidt tot een daling van ziekteactiviteit en het vermijden van functieverlies bij patiënten met recente reumatoïde artritis (3,4). De Vlaamse CareRA studie (5) toonde aan dat een combinatie van MTX en prednison in afbouwschema na 1 jaar aanleiding gaf tot biochemische (CRP) remissie bij 62 tot 67% van de deelnemers, een klinisch relevante verbetering van de **HAQ-score** bij 56 tot 72% van de deelnemers, nauwelijks radiologische progressie bij alle deelnemers, en dit zowel bij patiënten met gunstige als ongunstige prognostische klinische, biochemische en radiografische merkers. Deze behandeling ging bovendien gepaard met weinig ongewenste effecten en bij 76% van de patiënten kon prednison binnen het jaar gestopt worden. Onder andere op basis van deze studie beveelt de recentste Europese richtlijn (6) dan ook aan om in de initiële fase van RA, MTX in combinatie met een kortdurende therapie corticosteroiden op te starten. In een kwalitatief onderzoek haalden artsen diverse barrières aan in verband met het voorschrijven van een combinatietherapie met corticosteroiden bij patiënten met vroege reumatoïde artritis, zoals gecontra-indiceerd bij sommige patiënten (leeftijd, comorbiditeit), weerstand bij patiënten en angst voor ongewenste effecten (7).

In een recente cohortstudie werden 602 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 48 (SD 12) jaar, 79% vrouwen, uit 14 centra met nog niet behandelde reumatoïde artritis (<6 maanden ziekte duur) tussen 2002 en 2005 geïncludeerd en prospectief opgevolgd gedurende mediaan 7 jaar (IQR 0,038-7,65) (8). Men verdeelde de patiënten in een groep zonder (n=216) en een groep met minstens één behandelingsperiode met corticosteroiden (n=386). 64,1% kreeg hierbij een lage dosis (gemiddeld 3,1 (SD 2,9) mg/dag over de volledige follow-up), 68% startte binnen de eerste 6 maanden na de diagnose en de gemiddelde behandelduur bedroeg 1 057 (SD 876) dagen. Van de 65 vooraf gedefinieerde gebeurtenissen (7 overlijdens, 14 cardiovasculaire aandoeningen, 19 ernstige infecties en 25 fracturen) deden er zich respectievelijk 44 en 21 voor bij patiënten met en zonder gebruik van corticosteroiden (p=0,520). Patiënten die een therapie met corticosteroiden kregen, vertoonden een hogere ziekteactiviteit en gebruikten meer NSAID's, synthetische en biologische DMARD's. Er waren in deze groep ook statistisch significant meer patiënten met hypertensie of hypercholesterolemie of diabetes of BMI >30 kg/m² of roken. Na correctie voor confounders die de keuze voor een behandeling met corticosteroiden (**propensity score**) en de **samengestelde uitkomstmaat** kunnen beïnvloeden (ziekteactiviteit, cardiovasculair risico, diabetes, hypertensie, leeftijd, geslacht) zag men geen verschil in samengestelde uitkomstmaat (overlijden, cardiovasculaire gebeurtenis, ernstige infectie en fractuur) tussen gebruikers en geen gebruikers van corticosteroiden (p=0,520). Er was evenmin invloed van de duur noch van de cumulatieve dosis van de therapie met corticosteroiden op de primaire uitkomstmaat.

Besluit

Deze cohortstudie toont dat het gebruik van een lage dosis corticosteroiden in het vroege stadium van reumatoïde artritis niet geassocieerd is met een toename van een samengestelde uitkomstmaat bestaande uit overlijden, cardiovasculaire gebeurtenissen, ernstige infecties en fracturen. Ook al werd er voor eventuele bias gecorrigeerd, moet dit resultaat nog bevestigd worden met een gerandomiseerde studie.

Voor de praktijk

Bij beginnende reumatoïde artritis wordt een zo vroeg mogelijke start van een doelgerichte therapie met methotrexaat in combinatie met een lage dosis corticosteroïden aanbevolen (6). Deze cohortstudie suggereert dat het gebruik van corticosteroïden voor deze indicatie veilig is. Een strategie waarbij het gebruik van corticosteroïden na ongeveer 6 maanden kan gestopt worden, lijkt echter te verkiezen omdat er geen gerandomiseerd onderzoek bestaat dat een therapie van 6 maanden vergelijkt met een chronisch laag gedoseerde therapie over jaren. Daarenboven bestaat er nog discussie over de initiële dosis corticosteroïden.

Referenties

1. Westhovens R. Lage dosis prednisolon toegevoegd aan behandeling van reumatoïde artritis. *Minerva* 2006;5(8):126-8.
2. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70. DOI: 10.1002/art.21298
3. Westhovens R. Doelgerichte behandelingsstrategie van reumatoïde artritis. *Minerva* 2017;16(2):39-42.
4. Markusse IM, Akdemir G, Dirven L, et al. Long-term outcomes of patients with recent-onset rheumatoid arthritis after 10 years of tight controlled treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;164:523-31. DOI: 10.7326/M15-0919
5. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, 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
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960-77. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
7. Meyfroidt S, Hulscher M, De Cock D, et al. A maximum difference scaling survey of barriers to intensive combination treatment strategies with glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:861-9. DOI: 10.1007/s10067-015-2876-3
8. Roubille C, Rincheval N, Dougados M, et al. Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1797-802. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210135