

Voor patiënten die met een behandeling met adalimumab beginnen zou het de beste optie kunnen zijn om met een lage dosis methotrexaat te starten.

Sommige medicijnen die gebruikt worden om ontstekingsziektes zoals reumatoïde artritis (RA) te behandelen, kunnen, afhankelijk van de gebruikte dosis, een andere werkzaamheid en bijwerkingen hebben.

INLEIDING:

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontstekingsziekte die de gewrichten aantast en daardoor pijn en beperkingen veroorzaakt. Gewoonlijk wordt **methotrexaat** voorgeschreven aan patiënten met RA, zowel op zichzelf staand als in combinatie met biologische medicijnen (biologicals). Ondanks het feit dat methotrexaat al vele jaren bij patiënten met RA gebruikt wordt, is het niet bekend hoe het medicijn precies tegen de ziekte werkt.

Biologische medicijnen kunnen door het immuunsysteem van het lichaam als vreemde eiwitten worden beschouwd, waardoor er antistoffen worden aangemaakt. Dat heeft een nadelige invloed op de effectiviteit ervan. Men denkt dat een combinatie met methotrexaat deze reactie kan voorkomen en daardoor de werkzaamheid van de biologische medicijnen kan waarborgen. De dosis methotrexaat die gebruikt moet worden kan variëren van 7,5 mg tot 25 mg per week.

WAT HOOPTEN DE ONDERZOEKERS TE VINDEN?

De onderzoekers wilden erachter komen of de **dosis methotrexaat** die in combinatie met het biologisch medicijn adalimumab wordt gebruikt, invloed heeft op de algehele **werkzaamheid en veiligheid**, als deze behandeling wordt toegepast op patiënten bij wie kortgeleden RA is vastgesteld. Daarnaast wilden ze weten of het mogelijk was om te bepalen wat de **optimale dosis** is die gebruikt zou moeten worden.

ONDER WELKE PATIËNTEN VOND HET ONDERZOEK PLAATS?

Het onderzoek vond plaats onder **395 patiënten** bij wie kortgeleden RA is vastgesteld. Alle patiënten waren ouder dan 18 jaar, leden minder dan 1 jaar aan een ernstige vorm van RA, en hadden nog niet eerder methotrexaat of biologische medicijnen gebruikt, en niet meer dan één ander type reumageneesmiddel dat het ziekteverloop beïnvloedt (DMARD's, Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs).

HOE WERD HET ONDERZOEK UITGEVOERD?

Het was een **gerandomiseerd dubbelblind onderzoek**, wat betekent dat de patiënten willekeurig in een van de vier behandelingsgroepen geplaatst werden. In zo'n behandelingsgroep kregen ze een van de vier verschillende doses methotrexaat in combinatie met het biologische medicijn adalimumab en foliumzuur. Door de willekeurige indeling van de patiënten zijn de groepen vergelijkbaar en kan de behandeling met de verschillende doses methotrexaat objectief vergeleken worden. Tijdens de behandeling wisten zowel de patiënten als de artsen niet in welke groep ze ingedeeld waren. Aan het begin en in de daaropvolgende 26 weken werd een reeks tests uitgevoerd. Daarmee werd de **klinische en functionele toestand** bijgehouden, waaronder het functionele vermogen, of er vooruitgang was of meer gewrichtsschade, en hoe de kwaliteit van leven van de patiënten was. Tevens werden de **veiligheidsaspecten** bijgehouden. Daarnaast werden er **bloedmonsters** afgenomen om te zien of patiënten antistoffen tegen adalimumab ontwikkelden - wat, zoals hierboven al beschreven, een reactie is die de werkzaamheid van biologische medicijnen kan aantasten.

WAT WAREN DE BELANGRIJKSTE UITKOMSTEN VAN HET ONDERZOEK?

Uit het onderzoek blijkt dat meer patiënten bij het gebruik van een **hogere dosis** methotrexaat een **verbetering** in de ziekteactiviteit van de RA bemerkten, en dat ze meer kans hadden remissie (*vermindering van de ziekteactiviteit, nvdr*) te bereiken. Hoe hoger de dosis methotrexaat, hoe minder antistoffen in reactie op de adalimumab werden gevonden. Er is **geen verschil** in de voortgang van **gewrichtsschade** gevonden tussen de verschillende groepen, wat erop duidt dat de dosis methotrexaat dat niet beïnvloedt. Ook blijkt uit het onderzoek dat patiënten meer last hadden van **bijwerkingen** naarmate de dosis methotrexaat hoger was; ze liepen meer kans op een infectie als ze een hoge dosis methotrexaat namen, maar geen ernstige infecties.

De onderzoekers concludeerden dat hogere doses methotrexaat waarschijnlijk tot betere klinische resultaten zullen leiden, hoewel dat niet betekent dat er ook een verbetering in de gewrichten optreedt. Bij patiënten bij wie kortgeleden RA is vastgesteld en die met een combinatiebehandeling van methotrexaat en adalimumab (*merknaam: Humira®*) beginnen, is het mogelijk om klinische resultaten te bereiken met een aanvankelijk lagere dosis methotrexaat dan men voorheen dacht - wat misschien wel neerkomt op 10 mg per week.

ZIJN DEZE UITKOMSTEN NIEUW?

Ja - dit is het eerste blinde, gecontroleerde klinische onderzoek waarmee geprobeerd is erachter te komen wat de laagste dosis methotrexaat is die effectief is in combinatie met een biologische behandeling bij patiënten bij wie kortgeleden een actieve RA is vastgesteld van het type dat men vaak in de klinische praktijk ziet. De vaststelling van **de juiste aanvangsdosis** methotrexaat voor deze patiënten geeft artsen in de klinische praktijk een belangrijk inzicht in de optimale behandeling voor deze patiënten.

HOE BETROUWBAAR ZIJN DE UITKOMSTEN?

Er zijn **grenzen** aan de betrouwbaarheid van de uitkomsten van het onderzoek. In het onderzoek is immers alleen gekeken naar de effecten van **verschillende doses** methotrexaat bij patiënten bij wie kortgeleden een agressieve vorm van de ziekte is vastgesteld en die nog nooit biologische medicijnen hadden gebruikt. Het zou dus kunnen dat de resultaten van dit onderzoek niet gelden voor patiënten die voorheen al veel andere medicijnen hebben gebruikt, of die al langer aan de ziekte lijden.

De patiënten die de hoogste dosis (20 mg) kregen in het onderzoek begonnen in feite met 10 mg per week. De dosis werd geleidelijk verhoogd in acht weken tijd om bijwerkingen te voorkomen, wat betekent dat de resultaten voor deze patiënten inhouden dat ze een tijdje een lagere dosis krijgen. Wat de effecten zijn van het gebruik van doses hoger dan 20 mg is niet onderzocht. De onderzoekers erkenden dat dat zijn weerslag heeft op de bruikbaarheid van de resultaten, aangezien er in de klinische praktijk vaak hogere doses worden voorgeschreven.

WAT WILLEN DE ONDERZOEKERS MET DEZE INFORMATIE GAAN DOEN?

De informatie zal worden gebruikt met het doel artsen erin te ondersteunen **lagere doses** methotrexaat voor te schrijven. Er worden misschien nog vervolgonderzoeken gedaan om te bekijken of dezelfde resultaten worden bereikt bij de behandeling met andere biologische medicijnen of in andere groepen patiënten.

WAT BETEKENT DIT VOOR MIJ?

Patiënten met RA die een biologisch medicijn gebruiken krijgen vaak ook methotrexaat, omdat met deze combinatie naar verwachting betere resultaten worden geboekt dan in het geval van een behandeling met alleen biologische medicijnen. Het gebruik van methotrexaat kan echter ook het aantal bijwerkingen verhogen. Door de uitkomsten van dit onderzoek kunnen artsen proberen om de behandeling met een lagere dosis methotrexaat te beginnen. Patiënten die meer informatie willen, wordt aangeraden een gesprek met hun arts aan te vragen.

Juli 2015

Bron: *Burmester, G-R. et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. Ann Rheum Dis 2015;74:1037-44.*

doi:10.1136/annrheumdis-2013-2014769LaySummary

Noot: Deze informatie vervangt medisch advies niet. Raadpleeg uw arts wanneer u een medisch probleem hebt.