

## NIEUWIGHEDEN BIJ DE BEHANDELING VAN REUMATOÏDE ARTRITIS

Recent zijn nieuwe moleculen voorgesteld als langzaamwerkende anti-reumatica (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs*): leflunomide en de TNF-remmers etanercept en infliximab. *Leflunomide* lijkt niet doeltreffender dan de andere langzaamwerkende antireumatica, en het is geassocieerd met een hoog risico van mogelijk ernstige ongewenste effecten, in het bijzonder hepatotoxiciteit. Voor *etanercept* en *infliximab* zijn de gegevens over hun effect op de klinische en de radiologische evolutie van reumatoïde artritis bemoedigend. Hun doeltreffendheid en veiligheid op lange termijn zijn echter nog niet bekend, en hun plaats is momenteel nog beperkt.

Reumatoïde artritis is een chronische aandoening, gekenmerkt door ontsteking en beschadiging van meerdere gewrichten, met daarenboven risico van extra-articulaire complicaties. De ernst van de aandoening varieert van persoon tot persoon, maar de ziekte is op lange termijn geassocieerd met een verhoging van de morbiditeit en de mortaliteit. Als symptomatische behandeling worden niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, en eventueel corticosteroïden, toegepast. Langzaamwerkende antireumatica (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs*) worden gestart met als doel de evolutie van de ziekte te vertragen, maar hun effecten op lange termijn zijn nog niet goed gekend [zie ook Folia november 1999 en oktober 1996]. Van de langzaamwerkende antireumatica lijkt methotrexaat de referentiebehandeling. Recent zijn nieuwe immunosuppressieve geneesmiddelen voorgesteld als basisbehandeling van reumatoïde artritis: leflunomide en twee TNF (*Tumor Necrosis Factor*)-remmers: etanercept en infliximab.

### Leflunomide

Leflunomide is een immunosuppressivum dat gebruikt wordt als langzaamwerkend antireumaticum voor de orale behandeling van reumatoïde artritis. In twee vergelijkende studies met methotrexaat was leflunomide niet doeltreffender, zowel voor wat de klinische criteria als voor wat de radiologische criteria betreft. In een andere studie was er geen verschil in doeltreffendheid op klinisch vlak tussen leflunomide en sulfasalazine. De klinische ervaring met leflunomide is nog beperkt, en het staat niet vast of zijn doeltreffendheid varieert in functie van de ernst van de aandoening.

De ongewenste effecten waren in deze vergelijkende studies frequenter met leflunomide dan met methotrexaat of sulfasalazine. De meeste frequente ongewenste effecten waren: nausea, diarree, verhoging van de bloeddruk, verhoging van de leverenzymwaarden, hematologische stoornissen, alopecie, rash en andere huidreacties. Leflunomide is teratogeen bij het dier; anticonceptie wordt daarom aanbevolen gedurende de ganse duur van de behandeling,

en tot 2 jaar na stoppen van de behandeling. De lange halfwaardetijd van de actieve metabooliet van leflunomide (ongeveer 2 weken) kan problemen stellen bij optreden van ongewenste effecten. De associatie van leflunomide met andere antireumatica is af te raden gezien het verhoogd risico van ongewenste effecten. In een mededeling vestigt het *Europees Agentschap ter Beoordeling van Geneesmiddelen* recent de aandacht op het risico van ernstige, mogelijk fataal aflopende, hepatische ongewenste effecten. Inderdaad zijn reeds 296 gevallen van hepatotoxiciteit, waarvan 129 ernstige, gerapporteerd. De meeste traden binnen de eerste 6 maanden van de behandeling op. Het is daarom afgeraden leflunomide te associëren aan een andere hepatotoxische behandeling, en een regelmatige controle van de leverfunctie is aanbevolen: eenmaal per maand gedurende de eerste 6 maanden, nadien om de twee maanden.

## TNF-remmers

Etanercept en infliximab zijn twee immunosuppressiva gericht tegen TNF (*Tumor Necrosis Factor*), een cytokine betrokken in het inflammatoire proces van reumatoïde artritis. De resultaten van twee recente gerandomiseerde, gecontroleerde, grootschalige studies waren bemoedigend.

- In een studie bij patiënten met reumatoïde artritis sedert minder dan 3 jaar, was het effect van *etanercept*, subcutaan toegediend, meer uitgesproken dan het effect van methotrexaat, zowel voor wat de klinische evolutie als voor wat de radiologische tekenen betreft; het effect trad ook sneller op met etanercept. Etanercept leek ook minder ongewenste effecten te veroorzaken dan methotrexaat. [*New Engl. J. Med.* **343**, 1586-1593 (2000)].
- In een andere studie was *infliximab*, intraveneus toegediend in associatie met methotrexaat per os, doeltreffender dan methotrexaat alleen, zowel voor wat het effect op de klinische evolutie als het effect op de radiologische tekenen betreft. Daarenboven werd de associatie van beide middelen goed verdragen. [*New Engl. J. Med.* **343**, 1594-1602 (2000)].

De meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten met de TNF-remmers zijn reacties ter hoogte van de injectieplaats en weinig ernstige infecties ter hoogte van de bovenste luchtwegen; hoofdpijn, duizeligheid en gastro-intestinale problemen zijn ook gerapporteerd. Vertraagde overgevoeligheidsreacties zijn gerapporteerd met infliximab. Ernstige ongewenste effecten zoals pancytopenie, aplastische anemie en demyelinisatiesyndroom zijn zelden gerapporteerd met etanercept. Reactivatie van tuberculose en opportunistische infecties zijn gerapporteerd bij patiënten behandeld met een TNF-remmers. Etanercept en infliximab zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Gezien de trage eliminatie van infliximab is contraceptie gedurende tenminste 6 maanden na stoppen van de behandeling aanbevolen.

Hoewel met deze TNF-remmers nieuwe hoop is ontstaan voor de behandeling van reumatoïde artritis, beschikt men nog niet over gegevens over hun doeltreffendheid en veiligheid op lange termijn. De hoge kostprijs van deze

geneesmiddelen stelt eveneens problemen. Op dit ogenblik zijn deze TNF-remmers voorbehouden voor de ernstige gevallen van evolutieve reumatoïde artritis die onvoldoende reageren op tenminste twee andere langzaamwerkende antireumatica, met inbegrip van methotrexaat. De TNF-remmers zijn niet onderling of met andere nieuwe immunosuppressiva vergeleken.

- Naar Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *La Revue Prescrire* **20**, 759-768 (2000)  
H. Gebben en G. Olsder: Reumatoïde artritis, een farmacologisch progressieve aandoening. *Pharma Selecta* **16**, 133-136 (2000)  
Etanercept and infliximab for rheumatoid arthritis. *Drug and Therapeutics Bulletin* **39**, 49-52 (2001)  
Léflunomide et polyarthrite rhumatoïde. *La Revue Prescrire* **20**, 723-727 (2000)  
Atteintes hépatiques graves sous léflunomide. *La Revue Prescrire* **21**, 359 (2001)  
J. Kippel: Biologic therapy for rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.* **343**, 1640-1641 (2000)

## Specialiteitsnamen

Etanercept: Enbrel

Infliximab: Remicade (geregistreerd, maar niet gecommmercialiseerd)

Leflunomide: Arava

---

### FLASH

- De belangrijkste ongewenste effecten van disopyramide (DIRYTMIN, RYTHMODAN), een klasse I-anti-aritmicum, zijn te wijten enerzijds aan zijn anticholinerge effecten (accomodatiestoornissen, urineretentie ...), anderzijds aan zijn aritmogene effecten; hypoglykemie is eveneens beschreven. In *La Revue Prescrire* [**21**, 357 (2001)] werd recent de aandacht gevestigd op het risico van **interacties tussen disopyramide en bepaalde macroliden**. Meerdere gevallen van ernstige ritmestoornissen zijn beschreven bij gelijktijdige toediening van disopyramide en van erythromycine, clarithromycine of azithromycine; twee gevallen van ernstige hypoglykemie met coma zijn beschreven bij patiënten behandeld met disopyramide en clarithromycine. Het mechanisme van deze interacties tussen disopyramide en de macroliden is niet goed gekend, maar inhibitie door bepaalde macroliden van een enzym betrokken bij het metabolisme van disopyramide is vooropgesteld. Gezien inhibitie van CYP3A4 is gesuggereerd, is voorzichtigheid ook geboden bij gelijktijdige toediening van disopyramide met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP3A4 inhiberen, zoals ritonavir of ketoconazol, hoewel met deze associaties nog geen ongewenste effecten zijn gerapporteerd.