

Nascholing huisartsen Agora

Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs 'DMARDs'

Sylvia Kroese
Reumatoloog
23-11-2023

Vakgroep reumatologie Hagaziekenhuis



Vraag 1: Hoeveel mensen ziet u wekelijks met gewrichtsklachten?

A: 1-20

B: 20-40

C: 40-60

D: >60

Vraag 2: Schrijft u weleens een DMARD voor?

A: nooit

B: zelden/soms

C: af en toe

D: regelmatig

Welke conventionele DMARDs kent u?

Take home messages

- **Verschil tussen conventionele DMARDs, biologicals en targeted synthetic DMARDs bij inflammatoire gewrichtsaandoeningen**
- **Meest voorkomende bijwerkingen / interacties**
- **Wat te doen bij koorts / infectie en DMARD gebruik**
- **Wat te doen t.a.v. vaccinaties en DMARD gebruik**

Casus – Mevr S. 34 jaar

Gehuwd, 3 kinderen: 5, 2 jaar en 3 mnd

Vanwege slechte conditie en toename lichaamsgewicht na de bevalling is zij recent weer begonnen met badminton. Echter...

Anamnese mevr S.

- Sinds ca 1-1.5 mnd toenemend pijn in enkels, voeten, handen, vooral de dag na sporten. Laat voorwerpen uit handen vallen.
- Sportinstructeur adviseerde enkelbraces. Gestopt met sporten, desondanks nemen klachten toe
- Moe, naar eigen zeggen vanwege de zorg voor haar kinderen

Anamnese mevr S.

- Ochtendstijfheid bedraagt 1.5 uur
- Tintelingen in de vingers, mn. 's nachts
- Schoenen passen niet goed 's morgens
- Familieanamnese: RA (tante, ZvM) + psoriasis (vaderskant).

Lichamelijk onderzoek

- Vermoeide indruk
- Polsen eindstandig beperkt (actief opdrukken is pijnlijk, net zoals handgeven).
- Discrete pijn bij palpatie PIPs & dubieuze zwelling PIP 3 rechter- en PIP 5 linkerhand
- Vuistslot gestoord
- Pijn bij passief bewegen van de enkels
- Tangentiële drukpijn voorvoeten, geen zwelling

Vraag 3: Wat is de meest waarschijnlijke diagnose op dit moment?

A: reumatoïde artritis

B: artritis psoriatica

C: reactieve artritis

D: systeemziekte

Vraag 4 Prikt u reumafactoren?

A: nee, dat is voor de reumatoloog

B: ja, maar alleen RF

C: ja, RF en anti-CCP

Aanvullend onderzoek

- BSE 40 mm/hr, CRP 15 mg/l
- Hb 6.0 mm/l microcytair, trombo 460. $10^9/l$, ijzerspectrum normaal
- Nier-leverfunctie gb
- IgM RF +, anti-CCP +
- ANA -

Vraag 5: Nieuwe diagnose RF+ CCP+ RA

Hoe nu verder?

A: NSAID en verwijzing reumatoloog

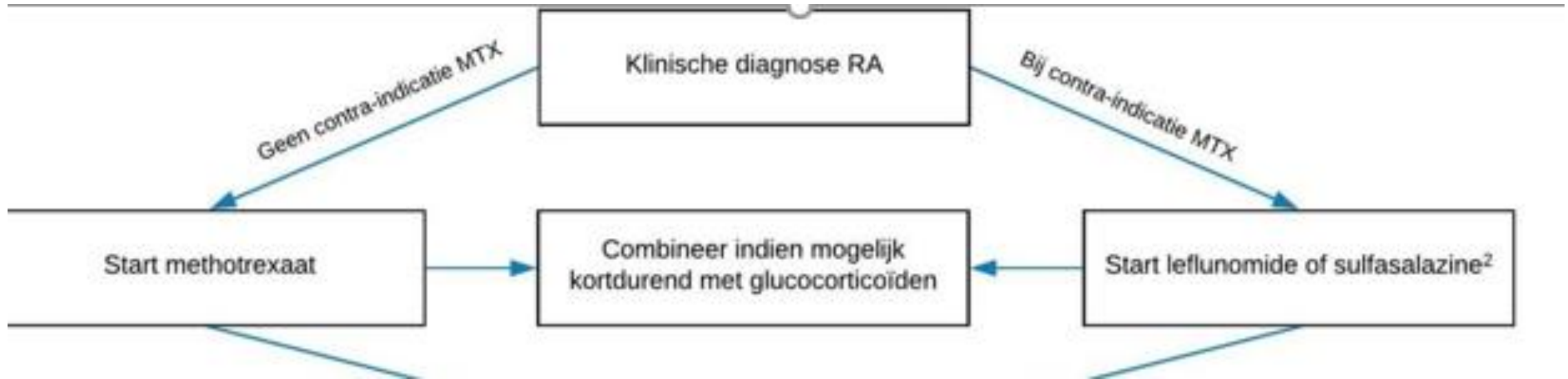
B: Prednison en verwijzing reumatoloog

C: DMARD met bridging prednison en verwijzing reumatoloog

D: ik start niets zelf, ik verwijs naar reumatoloog

Nieuwe diagnose RF+ CCP+ RA

1. Zo snel mogelijk starten met csDMARD
2. Richtlijn RA (juni 2023)



Waarom disease-modifying antirheumatic drugs 'DMARDs'?

1. Als NSAID onvoldoende is om symptomen te onderdrukken
2. Bijwerkingen glucocorticoiden op langere termijn
3. Voorkomen van schade (erosies)

Vraag 6: Welke indicaties voor DMARDs zijn er?

Indicatie DMARDs

- **Artritis**
- **Uveitis**
- **Myositis**
- **Pleuritis/pericarditis/myocarditis**
- **Mucocutaan (bv SLE, Behçet, dermatomyositis)**
- **Nefritis / hepatitis**
- **...**

DMARD's

1. Conventionele DMARDs (csDMARDs)
2. Biologicals (bDMARDs)
3. Targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)

DMARDs bij gewrichtsklachten

Methotrexaat (MTX, foliumzuurantagonist, remt celdeling)

Sulfasalazine (SSZ / SASP, werkingsmechanisme onbekend)

Leflunomide (LEF, blokkeert het stimulerend effect van cytokinen op de T-celproliferatie)

Hydroxychloroquine (HCQ, anti-malariamiddel, werkingsmechanisme bij RA onbekend)

Verschillen tussen de csDMARDs

	MTX	SSZ	LEF	HCQ
Innameschema	1x/w met foliumzuur 24u later	2x per dag	1x per dag	1-2x per dag
Toedieningsvorm	Oraal of subcutaan	Oraal	Oraal	Oraal
Labcontroles in opbouw	1x/m gedurende 3m	1x/m gedurende 3m	1x/m gedurende 3m	Voor start
Labcontroles in stabiel vaarwater	1x/3-6m	1x/3-6m	1x/3-6m	1x/j

Bijwerkingen/waarschuwingen

	MTX	SSZ	LEF	HCQ
GE-klachten	+	+	+	+/-
Beenmergsuppressie	+	+	+	-
Nierfunctie	+/-	+/-	+/-	-
Leverenzymstijging	+	+	+/-	-
Haaruitval	+	+/-	+	-
Orale aften/ulcera	+	-	-	-
Huiduitslag	+/-	+	-	+
Infecties	+/-	+/-	+/-	-
Idiosyncratische reactie	-	+ (koorts/keelpijn)	-	-
Visusklachten (retinopathie)	-	-	-	+
MTX pneumonitis	+	-	-	-

Vraag 7: Hoe vaak ziet u bijwerkingen van csDMARDs in uw praktijk?

A: <1x per week

B: 1-5x per week

C: 5-10x per week

D: >10x per week

Vraag 8: Welk middel zouden we pte S moeten geven?

A: Methotrexaat

B: Sulfasalazine

C: Leflunomide

D: Hydroxychloroquine

Vervolg casus

- Gestart met methotrexaat oraal in opbouw naar 25mg/w en foliumzuur
- Prednison 10mg/d bridging in afbouw op geleide van ziekteactiviteit
- Na 3 maanden nog geen remissie, wel partiele respons

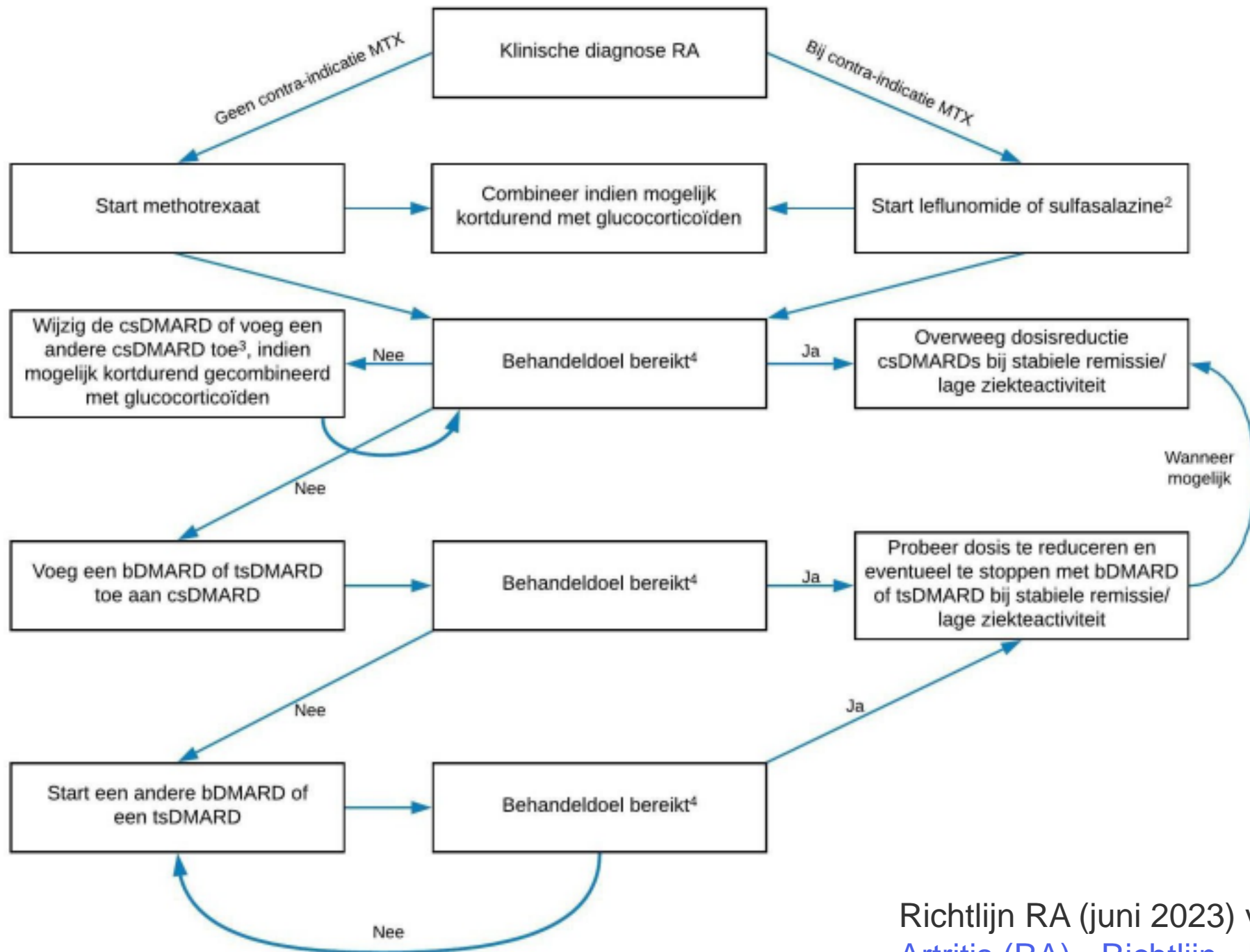
Vraag 9: Wat nu?!

A: switch van methotrexaat naar andere csDMARD

B: toevoegen van 2^e conventionele DMARD

C: toevoegen van biological

D: A en B zijn beide goed



Combinatietherapie van csDMARDs

Gangbare combinaties

MTX + HCQ

MTX + HCQ + SSZ ('O'dell schema / triple therapie)

LEF + HCQ

Minder gangbaar maar ook mogelijk

MTX + LEF (beide in lage dosering)

MTX + SSZ

ACR Responders: Two Years

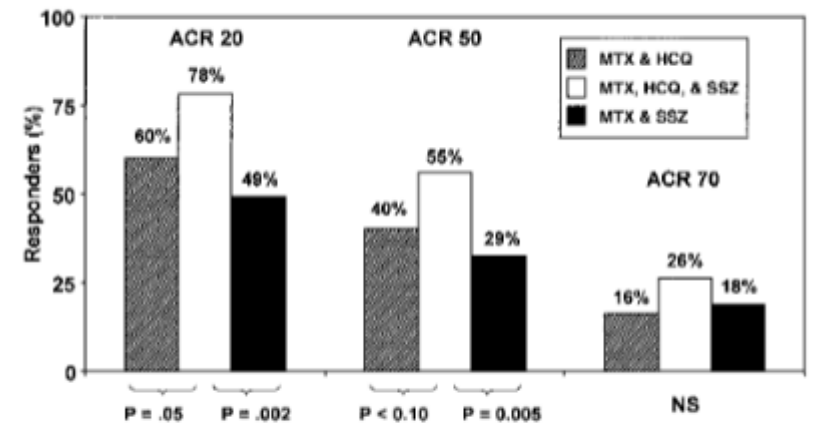


Figure 1. Patients with American College of Rheumatology (ACR) 20%, 50%, and 70% responses at 2 years, by treatment group. MTX = methotrexate; HCQ = hydroxychloroquine; SSZ = sulfasalazine; NS = not significant.

csDMARDs en interacties

1. Methotrexaat

Cotrimoxazol

NSAID (iets hogere spiegel MTX)

2. Hydroxychloroquine

QT-tijd verlengende middelen (anti-aritmica, antidepressiva)

Hypoglykemie bij glucoseverlagende middelen

Patiënte S - behandeling

- Na 3m mtx behandeling, hcq toegevoegd vanwege onvoldoende remissie
- 6m na start behandeling nog steeds sluimerende ziekte-activiteit

Maar dokter, die biologische medicijnen dan?

- **Biological:** een door levend organisme geproduceerd eiwit
 - Schimmel, bacterie, humane of dierlijke cellen
- **Biosimilar:** zelfde werkzame stof, maar gezien door levend organisme gemaakt, nooit exact hetzelfde als biological

Voordeel: goedkoper

B: Humira: € 381,51 per injectie → 9919,26 per jaar

BS: Yuflyma: € 302,87 per injectie → 7874,62 per jaar

Biologicals

TNF-a blokkers

- Etanercept (erelzi)
- Adalimumab (yuflyma)
- Infliximab (inflectra)
- Golimumab
- Certolizumab

CD 80/CD 86 remmers

- Abatacept

IL-6 remmers

- Tocilizumab
- Sarilumab

IL-12/23 remmers (SpA)

- Ustekinumab
- Guselkumab

IL-17 remmers (SpA)

- Secukinumab
- Ixekizumab

CD-20 remmers

- Rituximab

Biologicals

TNF-a blokkers

- Etanercept (erelzi)
- Adalimumab (yuflyma)
- **Infliximab (inflectra)**
- Golimumab
- Certolizumab

CD 80/CD 86 remmers

- Abatacept

IL-6 remmers

- **Tocilizumab**
- Sarilumab

IL-12/23 remmers (SpA)

- Ustekinumab
- Guselkumab

IL-17 remmers (SpA)

- Secukinumab
- Ixekizumab

CD-20 remmers

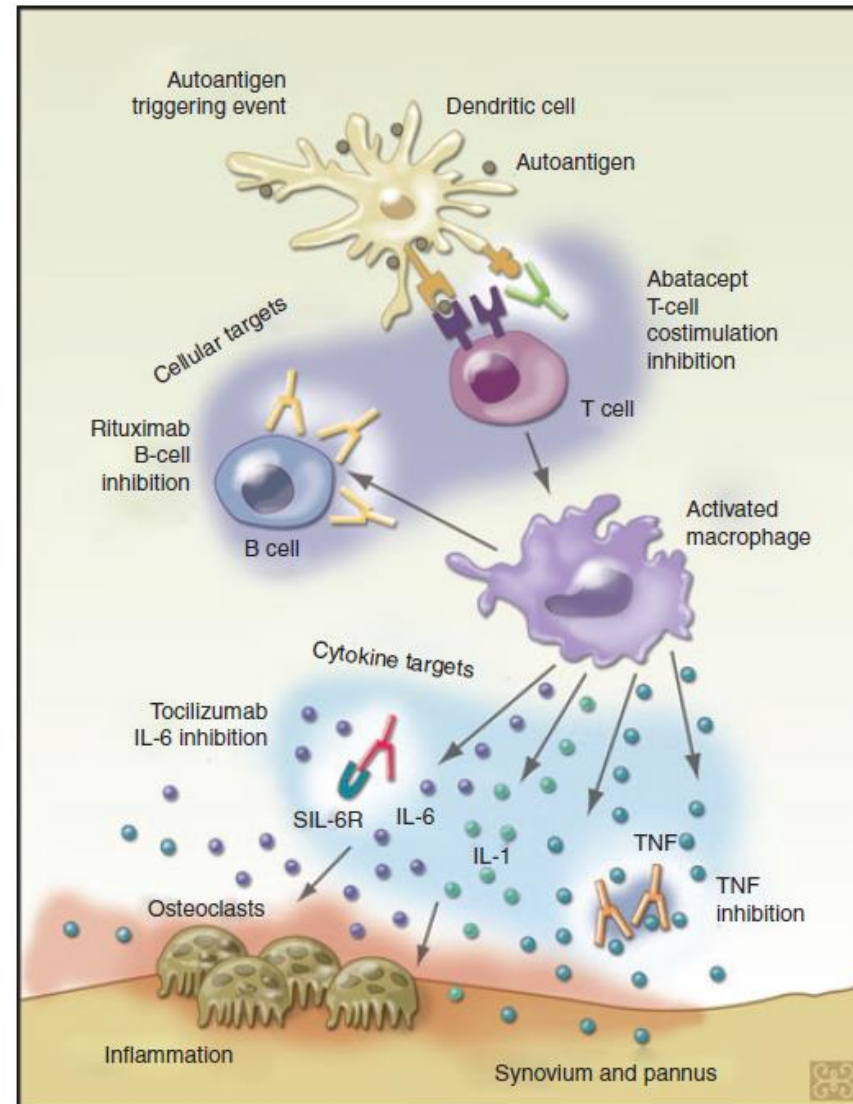
- **Rituximab**

Biologicals

Table 1 Main biologics used in rheumatoid arthritis

Biologic type	Agent	Mechanism of action
TNF inhibitors	Adalimumab	Recombinant human IgG1 monoclonal antibody
	Etanercept	Soluble TNF-receptor fusion protein
	Infliximab	Chimeric IgG1 anti-TNF- α antibody
	Certolizumab	Recombinant humanized Fab' fragment of a TNF-antibody coupled to polyethylene glycol
	Golimumab	Recombinant human IgG1 monoclonal antibody specific for TNF- α
Interleukin-6 inhibitor	Tocilizumab	Recombinant humanized antihuman interleukin-6 receptor monoclonal antibody of the IgG1 subclass
B-cell inhibitor	Rituximab	Chimeric monoclonal antibody targeting cells bearing CD20 surface marker
T-cell costimulation inhibitor	Abatacept	Immunoglobulin fused to the extracellular domain of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

IgG1, immunoglobulin G subclass 1; TNF, tumor necrosis factor.



Voorzorgsmaatregelen bij biologicalgebruik

- **Screening infectieziekten**
 - **Hepatitis B/C**
 - **Tuberculose**
 - Vragenlijst
 - X-thorax, quantiferon, mantoux
 - **Op indicatie HIV**
- **Vaccinaties**

Bijwerkingen

- **Infecties**
 - **Nieuwe**
 - **Reactivatie (herpes zoster)**
- **Huidreacties op toedieningsplaats**
- **Stijging van bloeddruk of lipidenpectrum**
- **Hoofdpijn**
- **GE klachten**

Targeted synthetic DMARDs

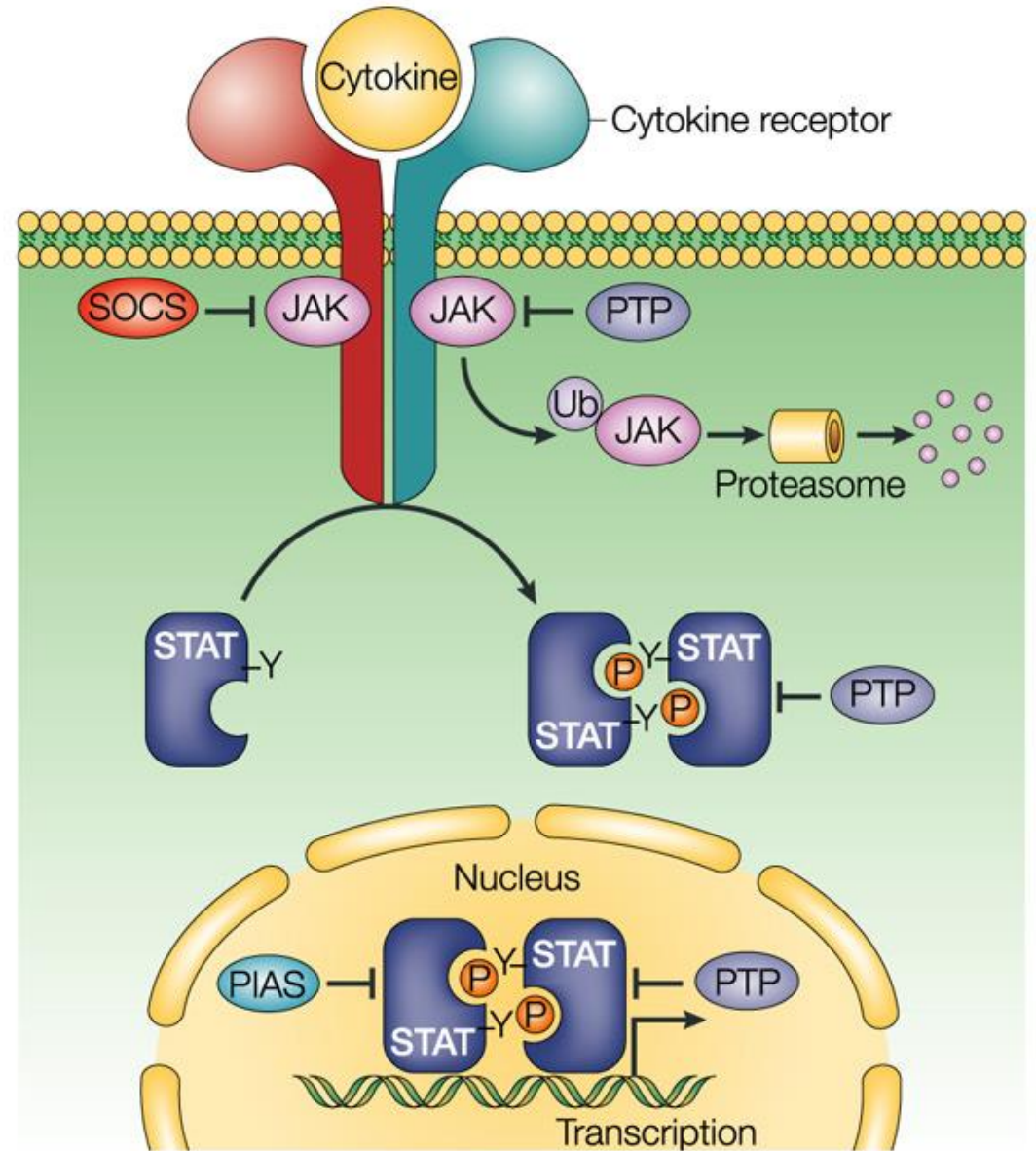
Targeted synthetic DMARDs

JAK-remmers

<https://www.youtube.com/watch?v=FTbWJ0xdluw>

JAK-remmers

Tofacitinib	'Xeljanz'
Baricitinib	'Olumiant'
Upadacitinib	'Rinvoq'
Filgotinib	'Jyseleca'



Too good to be true?

EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders

On 23 January 2023, EMA's human medicines committee ([CHMP](#)) endorsed the measures recommended by the [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee \(PRAC\)](#) to minimise the risk of serious side effects with Janus kinase (JAK) inhibitors used to treat several chronic inflammatory disorders. These side effects include cardiovascular conditions, blood clots, cancer and serious infections.

[Janus kinase inhibitors \(JAKi\) | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022

Voorwaarden gebruik tsDMARDs - EMA

These medicines should be used in the following patients only if no suitable treatment alternatives are available:

- those aged 65 years or above,
- those at increased risk of major cardiovascular problems (such as heart attack or stroke),
- those who smoke or have done so for a long time in the past
- those at increased risk of cancer.

JAK inhibitors should be used with caution in patients with

- risk factors for blood clots in the lungs and in deep veins (venous thromboembolism, VTE) other than those listed above.
- the doses should be reduced in patient groups who are at risk of VTE, cancer or major cardiovascular problems, where possible.'

DMARDs en infectie

Casus

- **Patiënte van 66 jaar, reumatoïde artritis waarvoor MTX / adalimumab. In remissie.**
- **Sinds 3 dagen pijn in de rechterflank, aanvankelijk niets te zien, nu komen er blaasjes opzetten.**
- **U denkt aan herpes zoster in 1 dermatoom.**

Vraag 10: Wat doet u?

A: pijnstilling en geruststelling

B: valaciclovir 3d 1000 mg oraal tenminste 7 dagen

C: overleg reumatoloog

DMARDs en infectie

Vraag 11: onderbreken of niet?

Bij een patient die één of meerdere conventionele DMARDs gebruikt die behandeld moet worden met systemische antibiotica onderbreek ik de DMARD

A: wel

B: niet

DMARDs en infectie

Vraag 12: onderbreken of niet?

Bij een patiënt die een biological DMARD gebruikt die behandeld moet worden met systemische antibiotica onderbreek ik de DMARD

A: wel

B: niet

DMARDs en infectie

Vraag 13: onderbreken of niet?

Bij een patient die een targeted synthetic DMARD gebruikt die behandeld moet worden met systemische antibiotica onderbreek ik de DMARD

A: wel

B: niet

Infecties en DMARD gebruik

- **Conventionele DMARDs: continueren t.t.v. infectie**
 - **Tenzij interactie met antibioticum (bv cotrimoxazol / methotrexaat)**
- **Biological DMARD: onderbreken / uitstellen tot beter / koortsvrij**
- **Targeted synthetic DMARD: onderbreken / uitstellen tot beter / koortsvrij**
- **Laagdrempeliger antibioticum starten dan bij niet immuungecompromiteerde patiënt.**

Vraag 14: Welke DMARD zorgt ervoor dat je geen CRP meer aanmaakt?

A: methotrexaat

B: adalimumab

C: tocilizumab

D: tofacitinib

DMARD en vaccinatie

Vaccinaties en DMARD gebruik

- **Idealiter vóór start van DMARD**
- **Levend verzwakte vaccins zijn gecontra-indiceerd bij bDMARD en tsDMARD en op voorwaarden gecontra-indiceerd bij MTX**
- **Griep-/covidvaccin en pneumokokkenvaccin wordt wel geadviseerd**
- **Herpes zoster eventueel met versneld schema (2^e vaccin na 1 maand ipv 2 maanden) → voor start tsDMARD**
- **[Vaccinatie bij chronisch inflammatoire aandoeningen | LCI richtlijnen \(rivm.nl\)](#)**
- **[Immuno-start \(immunostart.nl\)](#)**

Samenvatting

- Conventionele DMARDs: MTX/LEF/HCQ/SSZ
- Biologicals (TNFa, IL12/23, IL6 etc)
- tsDMARDs (JAK-remmers)
- Koorts/infectie: conventioneel door; biological/tsDMARD onderbreken
- Vaccinatie: bij voorkeur vóór start; jaarlijks griepvaccin en op indicatie pneumokokken, bij JAK-remmers herpes zostervaccinatie overwegen

Take home messages

- **Verschil tussen conventionele DMARDs, biologicals en targeted synthetic DMARDs bij inflammatoire gewrichtsaandoeningen**
- **Meest voorkomende bijwerkingen / interacties**
- **Wat te doen bij koorts / infectie en DMARD gebruik**
- **Wat te doen rondom vaccinaties**

**BEDANKT VOOR JULLIE
AANDACHT, ZIJN ER NOG
VRAGEN?**

