

LAGERE DOSERING VAN BIOLOGICALS VAAK GOED MOGELIJK

Op biologicals valt flink te besparen

Met een op maat gesneden behandelplan kan bij veel reuma-patiënten de dosering van biologicals worden teruggeschroefd. Een proef in het ziekenhuis van Lelystad leert dat er zo tonnen aan zorgkosten zijn te besparen.

De zorg voor patiënten met reumatoïde artritis (RA) wordt steeds beter, maar ook complexer en duurder, met name door het gebruik van biologicals. Recent onderzoek heeft evenwel laten zien dat zorg met biologicals fors efficiënter kan bij gelijkblijvende kwaliteit.¹ Het is een uitdaging om zowel de kwaliteit nog verder te verbeteren als het gebruik van biologicals te optimaliseren. De eerste uitkomsten van dit recente pilotimplementatieonderzoek zijn daarom veelbelovend.

Tight control

De uitgangspunten voor de behandeling van RA zijn de afgelopen tien jaar sterk veranderd. De huidige strategie is snel starten met medicatie, systematisch de ziekteactiviteit meten, het behandeldoel (bijvoorbeeld remissie) vaststellen en hiernaar handelen. Dit wordt ook wel *tight control* genoemd en het levert aantoonbaar betere uitkomsten dan 'gewone zorg'.² Er wordt dan ook steeds meer volgens dit principe gewerkt, hoewel er nog zeker ruimte voor verbetering is. Veel praktijken werken nog niet met

behandelprotocollen en volgens een inventarisatie van enkele jaren geleden wordt maar bij 33 tot 69 procent van de RA-patiënten systematisch de ziekteactiviteit gemeten en hiernaar gehandeld.^{3,4}

Een van de behandelopties binnen het *tight control*-principe is het voorschrijven van een biological. Op dit moment zijn er tien verschillende biologicals beschikbaar, zoals de TNF-blokkers adalimumab (Humira) en etanercept (Enbrel). Het zijn effectieve, maar erg prijzige middelen. In de top tien van medicijnen met de hoogste omzet ooit staan maar liefst vier van deze middelen en in Nederland zijn biologicals verantwoordelijk voor 800 miljoen euro aan zorgkosten.⁵ Ook gaan ze – hoewel het erg veilige middelen zijn – soms gepaard met bijwerkingen. Daarom is het wenselijk om per patiënt de laagste effectieve dosering te bereiken.

1 afbouwstappen voor drie biologicals

stap	ETANERCEPT dosering	ADALIMUMAB dosering	TOCILIZUMAB dosering
startdosering (0 tot 6 maanden)	1x per week 50 mg subcutaan	1x per twee weken 40 mg subcutaan	1x per 4 weken 8 mg/kg intraveneus
afbouwstap 1 (6 tot 9 maanden)	1x per 10 dagen 50 mg subcutaan	1x per drie weken 40 mg subcutaan	1x per 4 weken 6 mg/kg intraveneus
afbouwstap 2 (9 tot 12 maanden)	1x per twee weken 50 mg subcutaan	1x per vier weken 40 mg subcutaan	1x per 4 weken 4 mg/kg intraveneus
afbouwstap 3/stop (9 tot 15 maanden)	1x per drie weken 50 mg subcutaan	1x per zes weken 40 mg subcutaan	-
stop (vanaf maand 15)	-	-	-



Ook dosisreductie bij andere indicaties dan reumatoïde artritis is mogelijk.

Hierbij moet wel de *tight control*-strategie goed worden toegepast, want door de dosering te verlagen (zie tabel 1) kan de ziekteactiviteit toenemen.

Dosisoptimalisatie

Een recente Cochrane-review over het afbouwen en stoppen van TNF-blokkers laat zien dat dosisverlaging nauwelijks gepaard lijkt te gaan met verlies van effectiviteit.⁶ Daarnaast bevestigt recent onderzoek in de Nijmeegse Sint Maartenskliniek dat een strategie die *tight control* combineert met dosisoptimalisatie van biologicals inderdaad haalbaar en succesvol is.¹ Uit deze gerandomiseerde

2 resultaten ziektemeting reumatoïde artritis en axiale spondylartritis

	voormeting	nameting	
	t=0	t=3	t=6
percentage patiënten bij wie de ziekteactiviteit is gemeten			
• % DAS28*	40%	63%	70%
• % BASDAI**	20%	38%	40%
gemeten ziekteactiviteit			
• DAS28*	2,1	2,4	2,3
• BASDAI**	3,6	5,0	3,2

*De DAS28 is een gevalideerde RA-ziekteactiviteitsmaat en is een composietscore op basis van het aantal gezwollen en pijnlijke gewrichten, pijnscore patiënt, ziekteactiviteit beoordeeld door de arts en de CRP. Een score onder de 3,2 wordt gezien als lage ziekteactiviteit.

**De BASDAI is een SpA-ziekteactiviteitsmaat bestaande uit een korte vragenlijst ingevuld door de patiënt met zes vragen over gewrichtspijn, moeheid en stijfheid (scores per vraag tussen 0 en 10). Een score onder de 4 wordt gezien als lage ziekteactiviteit.

trial met 180 RA-patiënten, bleek dat de ziekteactiviteit, het functioneren en de kwaliteit van leven bij RA-patiënten die hun biological afbouwden gelijk waren aan die van patiënten die niet afbouwden. Het biologicalgebruik nam daarentegen met ongeveer 6000 euro per patiënt per jaar af, doordat een klein deel van de patiënten kon stoppen en bij een veel groter deel een lagere dosis volstond.⁷ Inmiddels is er ook bewijs dat dosisreductie bij andere indicaties (arthritis psoriatica (PsA) en axiale spondyloarthritis (SpA)) en andere middelen (tocilizumab, abatacept, rituximab) mogelijk is. Deze resultaten hebben geleid tot het opnemen van op ziekteactiviteit geleide dosisoptimalisatie in de nieuwste versie van de biological-richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.⁸ Op basis van deze resultaten is in de Sint Maartenskliniek dosisoptimalisatie van biologicals enkele jaren geleden geïmplementeerd in de dagelijkse praktijk. Mede hierdoor behoort de Sint Maartenskliniek tot de lagere voorschrijvers in Nederland, met biologicaldoseringen die gemiddeld 72 procent van de registratiedosering zijn. Gezien deze gunstige resultaten hebben we besloten de volgende stap te zetten: een pilotstudie naar op *tight control* gebaseerde RA-zorg én dosisoptimalisatie van biologicals in een centrum buiten de Sint Maartenskliniek.

Afbouwen

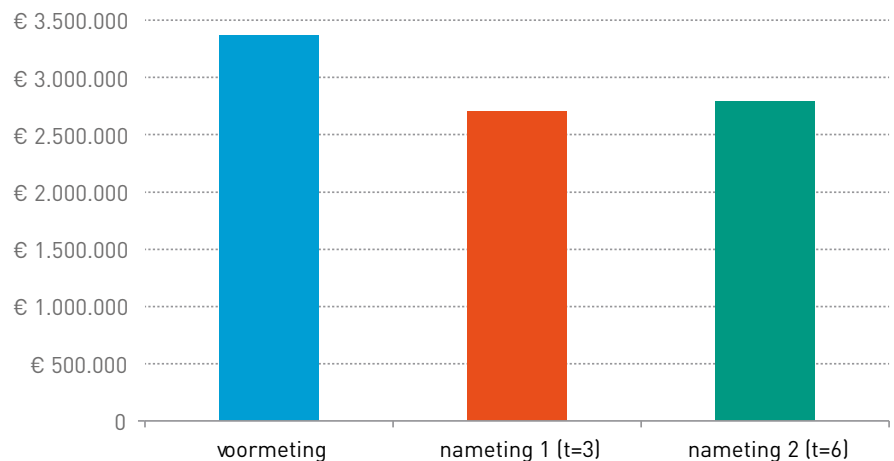
De pilot werd stapsgewijs opgezet in het MC Zuiderzee in Lelystad (MCL) door een presentatie met achtergrondinformatie en feedback, het ontwikkelen van relevante behandelprotocollen, het noteren van individuele behandeladviezen in de status van alle biologicalgebruikers en het terugkoppelen van de eerste resultaten drie maanden na de vorige stap. Hoewel de implementatie was gericht op alle indicaties kon, vanwege gebrek aan gevalideerde ziektemetingen, alleen bij RA- en SpA-patiënten de ziektelast worden gemeten. Bij RA-patiënten is hiervoor de DAS28 gebruikt (Disease Activity Score in 28 gewrichten) en bij SpA-patiënten de BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis

3 mate van afbouw biologicals

	voormeting	nameting	
	t=0	t=3	t=6
biologicaldosering (alle)			
• startdosering	89%	57%	38%
• afgebouwde dosering	11%	37%	63%
• stop	-	6%	0%
biologicaldosering (adalimumab)			
• startdosering	87%	57%	19%
• afgebouwde dosering	13%	35%	81%
• stop	-	9%	0%
biologicaldosering (etanercept)			
• startdosering	95%	50%	29%
• afgebouwde dosering	5%	50%	71%
• stop	-	0%	0%
biologicaldosering (tocilizumab)			
• startdosering	78%	71%	44%
• afgebouwde dosering	22%	29%	55%
• stop	-	0%	0%

Percentage patiënten bij wie de biologicals al dan niet zijn afgebouwd op 0, 3 en 6 maanden van de pilot.

4 kostenbesparing biologicals



Geschatte kosten van de biologicals bij 0, 3 en 6 maanden van de pilot.

Disease Activity Index). Als uitkomstmaten zijn genomen: het percentage patiënten bij wie de DAS28 en de BASDAI is gemeten en de gemiddelde score van de DAS28/BASDAI. Daarnaast is het percentage patiënten in de verschillende afbouwstappen gemeten (alle patiënten). Er is op drie momenten gemeten: tijdens het geven van de individuele adviezen in de status van de biologicalgebruikers

(t=0), drie en zes maanden na dit moment (t=3 en t=6). Bij deze laatste twee meetmomenten is er een steekproef genomen van alle biologicalgebruikers op t=0. Aan het einde van de pilot is er een inschatting gemaakt van de kosten van de biologicals op alle meetmomenten. Hierbij is een gemiddelde prijs van 14.000 euro per biological per patiënt per jaar gebruikt. Om de kosten op t=3 en t=6 te

bepalen zijn de gevonden afbouw- en stoppercentages uit de steekproef geëxtrapoleerd naar de volledige studiepopulatie op $t=0$. Kosten die zijn gemaakt doordat er tijdens de studie ook weer nieuwe patiënten zijn gestart met een biological konden hierin niet worden meegenomen.

Resultaten

Op $t=0$ gebruikten 275 patiënten een biological. Zij waren gemiddeld 56 jaar en 56 procent was vrouw. De steekproef tijdens de nameting bestond uit 69 en 95 biologicalgebruikers ($t=3$ respectievelijk $t=6$). RA (63%), PsA (15%) en SpA (17%) waren de meest gestelde diagnoses. De meest voorgeschreven biologicals waren adalimumab (41%), etanercept (23%) en tocilizumab (13%). De resultaten wat betreft de ziektemetingen en de biologicaldoseringen op de verschillende meetmomenten zijn weergegeven in tabel 2 en 3. De geschatte biologicalkosten die tijdens de studie gemaakt zijn, staan in *figuur 4*.

Medicatiekosten bespaard

De eerste resultaten van deze pilotstudie suggereren dat het, in een ander centrum, implementeren van op *tight control* gebaseerde RA-zorg en biological dosisoptimalisatie mogelijk is. Net als in de Sint Maartenskliniek lukte het de reumatologen in het MCL om bij veel patiënten de biologicaldosering te verlagen, terwijl de ziekteactiviteit globaal ongewijzigd leek te blijven. Indien de huidige trend doorgezet zou worden, zou er op jaarbasis 500.000 euro aan medicatiekosten bespaard kunnen worden bij bestaande gebruikers. In aanvulling op de geschatte kostenbesparing na zes maanden, laten de kosten van januari en februari (tien maanden na de interventie) uit het MCL zien dat op jaarbasis iets meer dan 1 miljoen euro is bespaard vergeleken met voor de interventie.

Hoewel de opzet van deze pilotstudie zich niet leent voor definitieve conclusies, lijkt het geven van individuele behandeladviezen in de status van alle biologicalgebruikers een erg effectieve – maar tijdsintensieve – implementatiestrategie te zijn.

PRAKTIJKPERIKEL

VOOR DE 'ZEKERHEID'

Een man van midden 40 komt op het spreekuur met het verhaal dat hij een prescan had laten maken. Zijn beide ouders zijn de afgelopen jaren gestorven aan kanker, weliswaar reeds op leeftijd, maar toch. Hij had het vooraf maar niet met mij besproken, omdat hij vermoedde dat ik er niet achter zou staan. Dit keer ging ik hier maar niet op in. Eerder had ik een wat al te arrogante zakenman, die het toch vrij belachelijk vond dat een huisarts tegen de prescan is, gevraagd wanneer hij nu de volgende moest laten maken. Het werd geen gezellig gesprek. Nu hield ik mijn mond en dat was maar goed ook. Hij kwam namelijk een vlekje op de arm laten zien. Zat er al zeker een halfjaar. U raadt het al: op de bovenarm zat een flink melanoom, met het blote oog reeds duidelijk. Zo een uit een boekje. Bleek ook nog gemetastaseerd te zijn, lymfogeneen.

De prescan was overigens schoon...

Heeft u ook een perikel?

Stuur uw verhaal naar redactie@medischcontact.nl

Bredere toepassing in de dagelijkse praktijk is wenselijk

Helaas was het organisatorisch niet mogelijk om voor de start van het project al een meting te doen, zodat het nu niet mogelijk is iets te zeggen over het effect van stap 1 en 2 (educatie & feedback en het vaststellen van de protocollen). Echter, dit waren waarschijnlijk wel noodzakelijke voorwaarden voor de deelnemende reumatologen om de adviezen in de status te kunnen opvolgen. Daarnaast maken de tijdens de studie vastgestelde protocollen het ook mogelijk om in de toekomst dezelfde behandelstrategieën te blijven toepassen, ook buiten de nu geïnccludeerde patiënten.

Goed haalbaar

Het op geleide van ziekteactiviteit optimaliseren van biologicals lijkt goed haal-

baar en grote voordelen te hebben. Dit maakt bredere toepassing in de dagelijkse praktijk wenselijk. Echter, de door ons toegepaste interventies, in het bijzonder het geven van behandeladvies in individuele patiëntendossiers, zijn relatief arbeidsintensief. Vandaar dat er op dit moment wordt gewerkt aan een vervolgstudie waarbij middels een gerandomiseerde studie gekeken zal worden naar het effect van verschillende typen interventie (educatie, feedback en protocollen vaststellen met of zonder individuele behandeladviezen). Hiermee hopen we in nog meer centra de kwaliteit van reumazorg verder te verbeteren, zodat reumatologen en patiënten profiteren van de nieuwste kennis binnen de reumatologie. ■

contact

n.lesuis@maartenskliniek.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld

web

De voetnoten vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.