

# Opvattingen en attitudes van Nederlandse reumatologen over de COBRA- strategie voor behandeling van vroege RA

L. van Tuyl, A.M.C. Plass, W.F. Lems, A.E. Voskuyl, B.A.C. Dijkmans en M. Boers

## Samenvatting

### Inleiding

Bijna 10 jaar geleden is in de COBRA-studie, Combinatietherapie Bij Reumatoïde Artritis, aangetoond dat stepdown combinatietherapie met prednisolon, methotrexaat (MTX) en sulfasalazine (SSZ) superieur is aan SSZ-monotherapie wat betreft het onderdrukken van ziekteactiviteit en radiologische progressie van reumatoïde artritis (RA) [1], bij gelijke of lagere kosten [2;3]. Bovendien blijkt dat de remming van gewrichtsschade ten minste 5 jaar aanhoudt [4]. Recente gegevens uit de BeSt-studie (vergelijking van 4 BehandelStrategieën) laten zien dat COBRA in een directe vergelijking even effectief is als infliximab in combinatie met hoog gedoseerd methotrexaat [5].

Toch bestaat het vermoeden dat de COBRA-strategie weinig gebruikt wordt bij de behandeling van vroege RA. Naar aanleiding hiervan is in Amsterdam een studie gestart, de *COBRA-implementatiestudie*; enerzijds wordt onderzocht of het vermoeden van geringe toepassing van de COBRA-strategie juist is, anderzijds worden eventuele oorzaken daarvoor nagegaan en wordt een implementatieprogramma ontworpen.

De huidige studie betreft een enquête onder reumatologen en reumatologen in opleiding naar de perceptie en het daadwerkelijk gebruik van de COBRA-strategie.

### Methodologie

Een korte vragenlijst werd ontworpen op basis van de sociaal psychologische gedragverklarende theorie van gepland gedrag [6] waarbij attitude, gedragscontrole,

intentie en daadwerkelijk gedrag aan de orde kwamen. De vragenlijst werd per e-mail en post verstuurd naar alle reumatologen en reumatologen in opleiding die lid zijn van de NVR.

### Resultaten

De respons was 50% (n=116). Alle respondenten kenden de COBRA-strategie, maar 37% had deze nog nooit toegepast in de praktijk. De COBRA-strategie werd in het algemeen positief gewaardeerd en als erg effectief en veilig beoordeeld. Ook bleek de strategie als ingewikkeld te worden beschouwd. Respondenten met ervaring van het gebruik van de COBRA-strategie hadden een significant positievere attitude- en intentiescore in vergelijking met respondenten zonder ervaring.

### Conclusie

De gemiddelde attitude ten aanzien van de COBRA-strategie was positief en werd vooral bepaald door de scores op de items effectiviteit en veiligheid. Toch lijkt er onder respondenten weinig algemene bereidheid te bestaan tot het voorschrijven van de COBRA-strategie aan vroege RA-patiënten in de nabije toekomst. Het feit dat de toepassing van de strategie als ingewikkeld wordt ervaren kan hierbij een rol spelen. Voor implementatiedoeleinden is het van belang hier verandering in aan te brengen.

### Inleiding

De COBRA-strategie is een combinatietherapie waarbij drie traditio-

*Ir. L. van Tuyl is junior onderzoeker in het VU Medisch Centrum, Amsterdam*

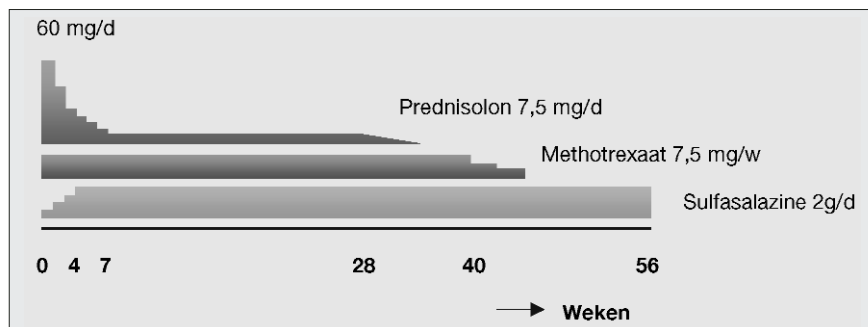
*Dr. A.M.C. Plass is senior onderzoeker in het VU Medisch Centrum, Amsterdam*

*Dr. W.F. Lems is reumatoloog in het VU Medisch Centrum en Slotervaartziekenhuis, Amsterdam*

*Dr. A.E. Voskuyl is reumatoloog in het VU Medisch Centrum, Amsterdam*

*Prof. dr. B.A.C. Dijkmans is reumatoloog in het VU Medisch Centrum en Slotervaartziekenhuis, Amsterdam*

*Prof. dr. M. Boers is klinisch epidemioloog, reumatoloog in het VU Medisch Centrum, Amsterdam*



Figuur 1. Het COBRA doseringsschema

nele geneesmiddelen in een afbouwschema gecombineerd worden bij de behandeling van patiënten met vroege reumatoïde artritis (RA). In Figuur 1 is schematisch het COBRA-doseringsschema te zien, zoals het werd toegepast in de COBRA-studie: sulfasalazine (SSZ) 2 g/dag, methotrexaat (MTX) 7,5 mg/week en prednisolon 1 week 60 mg/dag, daarna in 6 weken dalend naar 7,5 mg/dag. Deze strategie toont aan superieur te zijn aan SSZ-monotherapie wat betreft het onderdrukken van ziekteactiviteit en radiologische progressie van reumatoïde artritis [1], bij lagere kosten [2;3]. Bovendien blijkt dat de remming van gewrichtsschade tenminste 5 jaar aanhoudt [4]. Recente gegevens uit de BeSt-studie (vergelijking van 4 BehandelStrategieën) laten zien dat COBRA even effectief is als infliximab in combinatie met hoog gedoseerd methotrexaat [5], met betrekking tot ziekteactiviteit en röntgenschade. Ondanks deze resultaten bestaat het vermoeden dat de COBRA-strategie weinig gebruikt wordt bij de behandeling van vroege RA. Waarschijnlijk komt dit door een combinatie van factoren: een negatieve perceptie over de medicijnen, praktische problemen met het doseringsschema, weinig ervaring met de strategie en een gebrek aan marketing en reclame.

In Amsterdam is de *COBRA-implementatiestudie* ontwikkeld om de oorzaken van de geringe toepassing van deze combinatie-therapie te onderzoeken en om vervolgens een implementatie-programma te ontwerpen dat de mogelijke huidige nadelen van de strategie zal wegnemen zodat het aantrekkelijker wordt om de COBRA-strategie te gebruiken. Het onderzoek wordt gesponsord door het Reumafonds.

In het hier beschreven onderzoek worden de resultaten gepresenteerd van een enquête onder reumatologen en reumatologen in opleiding, waarin de toepassing en de perceptie omtrent het gebruik van de COBRA-strategie werd vastgesteld, ter beantwoording van de vraag of en waarom de COBRA-strategie in de praktijk weinig wordt toegepast.

#### Methodie

Een korte vragenlijst bestaande uit 12 vragen werd ontworpen op basis van de sociaal psychologische gedragverklarende theorie van gepland gedrag [6]. Deze theorie verklaart gedrag op basis van de intentie die men heeft tot het uitvoeren van het gedrag. De intentie wordt op haar beurt verklaard door de attitude die men heeft ten aanzien van het voorschrijven van de COBRA-strategie, de invloed

van de sociale omgeving en door de controle die men ervaart om het gedrag daadwerkelijk ten uitvoer te brengen. Deze laatste factor heeft ook direct invloed op het gedrag. De attitude, het totaal van de waardeoordelen die men heeft ten aanzien van de COBRA-strategie, werd gemeten aan de hand van 7 items: (1) niet-effectief / effectief, (2) onveilig / veilig, (3) eenvoudig / ingewikkeld, (4) patiëntonvriendelijk / patiëntvriendelijk, (5) onsympathiek / sympathiek, (6) overbodig / onmisbaar, (7) slecht / goed. De intentie of de voorspeller van toekomstig gedrag werd gemeten op basis van 1 vraag: 'Hoe waarschijnlijk is het (op een schaal van 1 t/m 7) dat u de komende 6 maanden een patiënt met vroege RA met de COBRA-therapie gaat behandelen?'. Alle vragen konden worden beantwoord op basis van een 7-punts Likertschaal waarbij de waarde 1 de meest negatieve waarde vertegenwoordigde, de waarde 7 de meest positieve en de waarde 4 was neutraal. Daarnaast werd aan het begin van de vragenlijst gevraagd naar de bekendheid van de COBRA-strategie en naar de ervaringen met het gebruik van de COBRA-strategie in het verleden en heden. De vragenlijst werd zowel per post als per e-mail (indien beschikbaar) verstuurd naar alle reumatologen en reumatologen in opleiding (N=230) die op 01-03-05 lid waren van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR).

#### Data-analyse

De gegevens werden ingevoerd in SPSS for Windows 11.0. Opmerkingen werden verzameld, gescoord door 1 persoon en getoetst door 2 andere personen en tevens ingevoerd in SPSS 11.0.

Kenmerk	Respondenten (n=116)	%
Reumatoloog / reumatoloog in opleiding	103/13	89/11
Kent COBRA	116	100
Heeft COBRA wel eens gebruikt in de praktijk	73	63
Heeft COBRA wel eens gebruikt in trials	46	40

Tabel 1. Algemene kenmerken van de respondenten

Gemiddelden, standaarddeviaties (SD) en/of frequenties werden berekend, en verschillen werden getest door gebruikt te maken van de onafhankelijke t-test en ANOVA.

### Resultaten

In totaal zijn 116 van de 230 verstuurd vragenlijsten teruggestuurd, een respons van 50%. Van de respondenten was 89% reumatoloog en 11% was reumatoloog in opleiding. Allen kenden de COBRA-strategie en 63% had de COBRA-strategie wel eens toegepast in de praktijk, 40% in trialverband (Tabel 1). Van de respondenten had 57% het afgelopen jaar patiënten behandeld met de COBRA-strategie, gemiddeld 4,2 patiënten (5,3) per respondent. Dit aantal is hoger onder reumatologen (4,3 (5,5)) dan onder reumatologen in opleiding (3,5 (3,0)) en hoger onder respondenten die in

trials hebben meegewerkt (5,1 (6,0)) in vergelijking met de groep die niet in trials heeft meegewerkt (2,2 (2,4)).

De gemiddelde attitude ten aanzien van de COBRA-strategie was positief (4,5) (0,7)). Ook het algemeen oordeel (goed / slecht) over de COBRA-strategie was positief (4,9) (1,1)). De positieve attitude werd vooral bepaald door de scores op de items effectiviteit en veiligheid (score 6,0 (0,7) en 4,8 (1,1) respectievelijk). Onderverdeling naar reumatoloog en reumatoloog in opleiding laat geen duidelijk verschil zien tussen beide groepen. Ook de items sympathie en noodzaak scoorden gemiddeld boven het neutrale punt van 4. Eenvoud scoorde onder 3,3 (1,4) wat betekent dat de COBRA-strategie wat ingewikkeld wordt gevonden. De intentie om de COBRA-strategie de

komende 6 maanden te gaan gebruiken was echter negatief, 3,5 (2,0). Alle items, op patiëntvriendelijkheid na, scoorde significant verschillend van het neutrale punt 4 ( $P < 0,001$ ), waarbij effectiviteit het sterkst positief scoorde (Tabel 2).

Respondenten kunnen worden verdeeld in twee groepen: zij die de COBRA-strategie wel (eens) voor hebben geschreven (**ervaren respondenten** (N=43) en zij die nog nooit gebruik hebben gemaakt van deze strategie (**onervaren respondenten** N=73). De gemiddelde attitude ten aanzien van de COBRA-strategie van ervaren respondenten blijkt significant positiever in vergelijking met de gemiddelde attitude van onervaren respondenten (5,3(1,0) versus 4,4(1,1),  $p < 0,001$ ). Ook de intentie tot het voorschrijven van de COBRA-strategie aan vroege RA-patiënten in de nabije toekomst verschilt sterk tussen beide groepen; ervaren respondenten scoren hier overwegend positief, terwijl de intentiescore bij onervaren respondenten negatief is, een verschil van 2,2 punten (4,3 (2,0) versus 2,1 (1,3)). Bovendien lagen de gemiddelde scores van de ervaren respondenten op de overige items boven de gemiddelde scores van de groep onervaren respondenten. Er waren geen significante verschillen tussen ervaren respondenten die aan trials hadden meegewerkt en ervaren respondenten die niet aan trials hadden meegewerkt.

Wanneer het algemene oordeel en de intentie geografisch geordend worden, is te zien dat de provincie Gelderland (N=14) het laagste algemeen oordeel geeft en ook een lage intentie (3,9 (1,0) en 2,0 (1,4) respectievelijk). Opmerkelijk is dat

Attitudes van respondenten	
Attitude	Range 1 t/m 7 Gemiddelde (SD)
Effectiviteit	6,0 (0,7)
Veiligheid	4,8 (1,2)
Eenvoud	3,3 (1,4)
Patiëntvriendelijkheid	3,8 (1,4)
Sympathie	4,3 (1,2)
Noodzaak	4,5 (1,2)
Algemeen oordeel	4,9 (1,1)
Gemiddelde attitude	4,5 (0,7)
Intentie	3,5 (2,0)

Tabel 2 Totale gemiddelde attitude bij reumatologen (in opleiding)

de provincie Utrecht (N=9) een positief algemeen oordeel geeft (5,0 (0,5)), met de laagste intentie (1,7 (1,3)). De provincie Limburg (N=9), waar de oorspronkelijke COBRA-studie plaatsvond, heeft het hoogste algemeen oordeel (5,9 (0,6)) en intentie (5,3 (2,0)). Het algemeen oordeel van de meeste provincies ligt rond het gemiddelde van 4,9. De provincie Gelderland verschilt significant van de provincies Limburg, Noord-Holland en Utrecht met betrekking tot het algemeen oordeel over de COBRA-strategie (ANOVA,  $P < 0,05$ ).

#### Opmerkingen

Van de opmerkingen die bij de vragenlijsten werden geschreven, zijn zes categorieën gemaakt. De meest voorkomende opmerking betrof het gebruik van een 'aangepast' COBRA-schema (N=14), waarbij SSZ werd weggelaten of prednison bij aanvang lager werd gedoseerd. Ook werd MTX vaak hoger gedoseerd en/of werd dit geneesmiddel na 40 weken gecontinueerd in plaats van gestopt. 5 respondenten vermeldden dat naast het gebruik van een alternatief COBRA-schema ook gebruik werd gemaakt van steroïde bolusinjecties.

Daarnaast gaven respondenten aan dat de COBRA-strategie niet kon worden gebruikt door concurrerende protocollen (N=5), dat het voorschrijven van de COBRA-strategie te veel tijd en moeite kostte (N=5) en dat de patiënt te veel bijwerkingen kreeg of dat deze te veel pillen moest slikken (N=4). Twee respondenten trokken de werkzaamheid van de combinatie MTX/SSZ in twijfel.

#### Discussie

De respondenten beoordeelden de

COBRA-strategie als positief, vooral vanwege de effectiviteit en de veiligheid van de therapie. Desalniettemin had men over het algemeen niet een duidelijke intentie om in de nabije toekomst de COBRA-strategie te gaan voorschrijven aan vroege RA-patiënten. Behalve effectief en veilig werd de COBRA-strategie ook ervaren als ingewikkeld en patiëntonvriendelijk. Deze twee laatstgenoemde aspecten verklaren mogelijk ook waarom de COBRA-strategie in de dagelijkse praktijk weinig wordt gebruikt. De resultaten suggereren dat de reumatoloog prioriteit geeft aan eenvoud en patiëntvriendelijkheid boven effectiviteit en veiligheid, met betrekking tot het voorschrijven van de COBRA-strategie aan een vroege RA-patiënt. Andere verklaringen voor de geringe toepassing van de COBRA-strategie in de praktijk zouden gezocht kunnen worden in de door enkele respondenten opgemerkte concurrerende protocollen. Daarnaast werd ook vaak gebruikgemaakt van een 'aangepast' COBRA-schema; de attitude van respondenten tegenover de COBRA-strategie is positief, maar in de praktijk wordt de voorkeur gegeven aan een 'milder' schema. Hierdoor wordt de negatieve intentie tot het gebruik van de COBRA-strategie in de praktijk verklaard.

In de vragenlijst was geen formele ruimte voor opmerkingen. Daardoor is het bijvoorbeeld mogelijk dat veel respondenten een 'aangepast' COBRA-schema gebruikten, maar hebben aangegeven het originele COBRA-schema toe te passen. Dit leidt tot een overschatting van het aantal respondenten dat de oorspronkelijke COBRA-strategie gebruikt.

Interessant is dat ervaren respondenten zoveel positiever waren in oordeel en intentie dan onervaren respondenten. Dit kan komen door een positieve ervaring met de COBRA-strategie (bijvoorbeeld in trialverband), maar dit positieve gevoel kan ook al hebben bestaan voordat ervaring met de COBRA-strategie werd opgedaan. Regionale verschillen zijn gedeeltelijk te verklaren uit de eerdergenoemde concurrerende protocollen, maar ook uit de locaties waar trials hebben plaatsgevonden, want de attitudes en intenties onder ervaren artsen zijn hoger dan die onder onervaren artsen.

Het is mogelijk dat er selectie is opgetreden bij respondenten met betrekking tot de bekendheid en de ervaring met de COBRA-strategie. Het kan zijn dat respondenten die de COBRA-strategie nauwelijks kenden of er geen ervaring mee hadden de vragenlijst niet hebben teruggestuurd. Dit zou leiden tot een bias in positieve richting, zodat de werkelijke attitude en intentie in de hele groep negatiever zijn.

#### Conclusie

De gemiddelde attitude ten aanzien van de strategie was positief en werd vooral bepaald door de scores op de items effectiviteit en veiligheid. Toch blijkt onder de respondenten geen algemene bereidheid tot het voorschrijven van de COBRA-strategie aan vroege RA-patiënten in de nabije toekomst te bestaan. Het feit dat de toepassing van de strategie als ingewikkeld wordt ervaren kan hierbij een rol spelen. Voor implementatiedoelstellingen is het van belang hier verandering in aan te brengen.

## Referenties

1. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
2. Korthals-de Bos IBC, van Tulder MW, Boers M et al. Indirect and Total Cost of Early Rheumatoid Arthritis: a randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate, and sulphasalazine alone. *The journal of Rheumatology* 2004;31:1709-16.
3. Verhoeven AC, Bibo JC, Boers M, Engel GL, van der Linden S. Cost-effectiveness and cost-utility of combination therapy in early rheumatoid arthritis: randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone. *British Journal of Rheumatology* 1998;37:1102-9.
4. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56.
5. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiological outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (BeSt): a randomised controlled study. *Arthritis Rheum*. 2005 (in press).
6. Ajzen I. Attitudes, personality and behaviour. London: Open University Press, 1988.

### *Correspondentieadres:*

*L. van Tuyl*

*VU Medisch Centrum*

*Klinische Epidemiologie &*

*Biostatistiek, PK 6Z 159*

*Amsterdam*

*Telefoon: 020-444 1046*

*Fax: 020-444 4475*

*E-mail: L.vanTuyl@VUmc.nl*