



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Treatment of early rheumatoid and undifferentiated arthritis

Heimans, L.

Citation

Heimans, L. (2014, May 13). *Treatment of early rheumatoid and undifferentiated arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/25756>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/25756>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/25756> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Heimans, Lotte

Title: Treatment of early rheumatoid and undifferentiated arthritis

Issue Date: 2014-05-13

CHAPTER 13

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De afgelopen decennia is uit onderzoek gebleken dat patiënten met reumatoïde artritis (RA) zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose moeten starten met de behandeling, bij voorkeur met combinatietherapie. Op deze manier kunnen beperkingen in het dagelijks functioneren hersteld worden en kan schade(progressie) aan de gewrichten voorkomen worden. Ook de kwaliteit van leven en de stemming lijken te verbeteren wanneer de ziekteactiviteit snel onder controle is. Daarnaast is het wellicht mogelijk dat, indien de doeltreffende behandeling heel vroeg wordt gestart, het ziekteproces een halt kan worden toegeroepen en medicatievrije remissie wordt bereikt.

Ongedifferentieerde artritis (van het Engelse undifferentiated arthritis; UA) kan vanzelf overgaan, maar kan zich ook ontwikkelen tot RA. In het laatste geval wordt UA beschouwd als een vroege fase van RA. Ook bij patiënten met UA wordt een tijdige start met antireumatische medicatie aanbevolen. Niet alleen vanwege de symptoomverlichting maar ook om progressie naar RA te voorkomen, en wellicht zelfs om het ziekteproces te stoppen. Methotrexaat (MTX) is het meest voorgeschreven middel bij patiënten met RA, maar ook patiënten met UA die autoantilichamen genaamd ACPA (anti-citrullinated protein antibodies, geassocieerd met slechtere ziekte-uitkomsten) in het bloed hebben, hebben hier baat bij omdat het de progressie naar RA uitstelt. In UA patiënten zonder deze autoantilichamen blijkt MTX echter net zo effectief als placebo. Dit suggereert dat patiënten met UA wellicht ook meer baat hebben bij initiële combinatietherapie, in plaats van MTX monotherapie, om progressie naar RA te voorkomen, om (medicatievrije) remissie te induceren en om de uitkomsten van de ziekte in het algemeen te verbeteren.

Dit proefschrift richt zich op verschillende behandelstrategieën en uitkomstmaten in patiënten met RA en UA, en is gebaseerd op de resultaten van drie interventiestudies. In *hoofdstuk 1* wordt een algemene inleiding gegeven over RA, UA, verschillende behandelingsstrategieën en relevante uitkomstmaten. In de daaropvolgende hoofdstukken wordt een aantal studies over deze onderwerpen beschreven; de lange termijn uitkomsten van UA patiënten in de PROMPT studie (*hoofdstuk 2*), de uitkomsten van UA en RA patiënten gedurende 2 jaar follow-up in de IMPROVED-studie (*hoofdstuk 3-5*), de respons op de behandeling in de IMPROVED-studie en de BeSt studie (*hoofdstuk 6 en 7*), het voorspellen van radiologische gewrichtsschade in de IMPROVED-studie (*hoofdstuk 8 en 9*), en de visie van de patiënt (de zogenaamde patiënt gerapporteerde uitkomsten) op zijn/haar welbevinden en het effect van de behandeling, opnieuw in de IMPROVED-studie (*hoofdstuk 10 en 11*).

RA VERSUS UA

In de PROMPT studie werden UA patiënten initieel behandeld met MTX of placebo gedurende 1 jaar. Na 30 maanden bleek dat behandeling met MTX de progressie van UA naar RA uitstelde, maar dit niet kon voorkomen. In *hoofdstuk 2* van dit proefschrift worden de lange termijn resultaten van de PROMPT studie, na 5 jaar, besproken. Bij patiënten die initieel behandeld werden met MTX werd even vaak progressie naar RA (gedefinieerd volgens de classificatiecriteria uit 1987 van het American College of Rheumatology (ACR)

en de European League Against Rheumatism (EULAR)) gezien als bij patiënten die werden behandeld met placebo. Ook de hoeveelheid gewrichtsschade was vergelijkbaar tussen patiënten behandeld met MTX en placebo, evenals het aantal patiënten in medicatievrije remissie. Alleen patiënten die positief waren voor ACPA profiteerden van de behandeling met MTX omdat progressie naar RA in deze groep werd uitgesteld. Echter, de gewrichtsschade was ernstiger in deze groep, ongeacht de behandeling met MTX of placebo. De belangrijkste conclusie was dat er na 5 jaar nauwelijks een blijvend effect is van behandeling met MTX in het eerste jaar. Dit suggereert dat vroege, maar tijdelijke behandeling met MTX, het ziektebeloop in patiënten met UA niet kan veranderen. Dit kan zowel het gevolg kan zijn van de timing als van de duur van de behandeling, of de keuze van het geneesmiddel.

Bij enkele patiënten uit de PROMPT studie is het niet gelukt om reeds in een vroeg stadium het ziekteproces af te remmen, waarschijnlijk vanwege de lange duur van symptomen vóór aanvang van de behandeling. Waar alle patiënten volgens de oude (1987) classificatiecriteria nog als UA werden geclassificeerd, kon 39% van deze UA patiënten geclassificeerd worden als RA volgens de in 2010 gepubliceerde classificatiecriteria, die zijn geformuleerd om sneller de diagnose RA te kunnen stellen dan de oude (1987) criteria. Doordat patiënten sneller als RA geclassificeerd worden met deze nieuwe criteria, kan de behandeling ook sneller worden gestart in die patiënten waarbij er een grote kans is op persisterende symptomen en gewrichtsschade. De keerzijde is dat er met de 2010-criteria ook soorten artritis worden geclassificeerd en behandeld als RA, die eigenlijk vanzelf zouden zijn overgegaan; zo bereikte 25% van de PROMPT patiënten die aan de 2010-criteria voldeed remissie na behandeling met placebo.

Naast het '(te) laat' starten van de behandeling is het mogelijk dat het stoppen van MTX na 1 jaar te vroeg was. Echter, het doel van de PROMPT studie was om het effect van vroege, tijdelijke behandeling te onderzoeken.

Het is ook mogelijk dat MTX monotherapie niet de optimale behandeling was om progressie van de ziekte een halt toe te roepen. MTX is doorgaans het middel van eerste keus in de behandeling van RA. Gebleken is dat initiële combinatietherapie bestaande uit MTX en corticosteroïden of MTX met een biologisch antireumatisch medicijn (middelen die bestaan uit dierlijk of menselijk eiwit en het immuunsysteem remmen) leidt tot betere resultaten bij patiënten met RA. In de PROMPT studie trad bij 63% van de UA patiënten die op baseline konden worden geclassificeerd als vroege RA volgens de 2010-criteria, progressie op naar RA (1987) ondanks behandeling met MTX. Mogelijk had dit voorkomen kunnen worden met initiële combinatiebehandeling.

Deze overwegingen zijn meegenomen in het ontwerp van de IMPROVED-studie. Een van de doelstellingen van de IMPROVED-studie was het vergelijken van uitkomsten in patiënten met RA en patiënten met UA. Deze resultaten worden beschreven in *hoofdstuk 3, 4 en 5*. RA werd gedefinieerd volgens de 2010-criteria met een symptoomduur van minder dan 2 jaar. UA werd gedefinieerd als ten minste één gezwollen gewricht en één ander pijnlijk gewricht, onafhankelijk van de symptoomduur. Alle patiënten werden initieel behandeld met

combinatietherapie bestaande uit MTX en hoge dosis prednison die snel werd afgebouwd naar een lagere dosis en vervolgens gecontinueerd werd als onderhoudsdosering. Gedurende de studie werd de behandeling aangepast op basis van de Disease Activity Score (DAS), een berekening van de ziekteactiviteit gemeten met het aantal gezwollen gewrichten en pijnlijke gewrichten, tekenen van ontsteking in het laboratoriumonderzoek en de mening van de patiënt over pijn en welzijn. Een $DAS < 1,6$ geeft aan dat er sprake is van remissie, de afwezigheid van ziekteactiviteit. De hypothese van de IMPROVED-studie was dat de UA patiënten meer baat zouden hebben bij deze behandeling dan patiënten met RA, omdat werd verondersteld dat zij in een vroegere fase van de ziekte zaten en dat sommigen wellicht een ziekte hadden die vanzelf over kon gaan. Anderzijds was het ook mogelijk dat UA patiënten een 'niet als RA herkenbare artritis' hadden en minder goed zouden reageren op een intensieve anti-reumatische behandeling.

Nadeersterveer maanden van de behandeling (*hoofdstuk 3*) waren de remissiepercentages vergelijkbaar tussen patiënten met RA en UA (61% versus 65%). Na 1 jaar (*hoofdstuk 4*) en na 2 jaar (*hoofdstuk 5*) waren er nog steeds geen verschillen. Dit was opvallend omdat RA patiënten een hogere ziekteactiviteit hadden bij aanvang van de studie en vaker ACPA-positief waren, wat doorgaans wordt geassocieerd met een slechtere klinische en radiologische respons. Echter, in de IMPROVED-studie vonden we dat ACPA positiviteit één van de sterkste voorspellers was voor het bereiken van vroege remissie na 4 maanden. Bovendien bleken UA patiënten niet in een veel vroegere fase van de ziekte te zitten want de symptoomduur op baseline was vergelijkbaar tussen RA (18 weken) en UA (16 weken) patiënten. Dit kan erop wijzen dat we de "window of opportunity", de korte tijdspanne van 12 weken waarin het mogelijk lijkt om de uitkomsten van de ziekte gunstig te moduleren indien de behandeling direct wordt gestart, hebben gemist in zowel RA als UA patiënten. Na 1 jaar en ook 2 jaar follow-up bleek dat UA patiënten vaker medicatievrije remissie bereikten dan RA patiënten (*hoofdstuk 4 en 5*). Deze resultaten suggereren dat, hoewel het mogelijk is om in beide groepen evenveel remissie te bereiken, het niet mogelijk is om ook evenveel medicatievrije remissie te bereiken. Een mogelijk verklaring voor dit verschil is de significant lagere ziekteactiviteit op baseline bij UA patiënten en het feit dat de meesten UA patiënten ACPA negatief zijn.

REMISSIE EN MEDICATIEVRIJE REMISSIE

De IMPROVED-studie is één van de eerste studies die de behandeling stuurt op remissie en de eerste studie die medicatie afbouwt en stopt zodra en zolang patiënten in remissie zijn. Na de eerste 4 maanden behandeling met MTX en prednison was 61% van de patiënten (RA en UA) in vroege remissie (*hoofdstuk 3*). Na 1 jaar was 54% van de patiënten in remissie (*hoofdstuk 4*) en na 2 jaar 49% (*hoofdstuk 5*). Vooral het percentage vroege remissie, van ruim 60%, is vrij hoog en te verklaren door de behandeling met een bewezen effectieve combinatie van anti-reumatische geneesmiddelen, de relatief korte symptoomduur, en de ziekteactiviteit die op baseline niet veel hoger was dan het uiteindelijke behandeldoel (namelijk $DAS < 1,6$).

Het is wel merkwaardig dat de remissiepercentages na 1 en 2 jaar follow-up in de IMPROVED-studie slechts iets hoger waren dan de remissiepercentages beschreven in de BeSt studie. De patiënten in de BeSt studie waren gediagnosticeerd met actieve RA (1987 criteria) en hadden een hoge ziekteactiviteit op baseline, waren vaker ACPA positief, en hadden een langere symptoomduur. Bovendien werd slechts de helft van de populatie initieel behandeld met combinatietherapie en was het doel van de behandeling gericht op het behalen van lage ziekteactiviteit ($DAS \leq 2,4$) en niet op het behalen van remissie ($DAS < 1,6$), zoals in de IMPROVED-studie. De radiologische schade aan de gewrichten bleek echter wel minder ernstig te zijn in de IMPROVED-studie dan in de Best studie.

Mogelijk is de medicatie in de IMPROVED-studie te vroeg afgebouwd of gestopt, wat resulteerde in verlies van remissie. Een andere verklaring is dat remissie minder vaak dan verwacht werd bereikt omdat we de “window of opportunity” hebben gemist in een deel van de patiënten. Echter, de resultaten van patiënten met een symptoomduur van minder dan 12 weken of met een symptoomduur van 12 weken of meer, waren vergelijkbaar. Dit wijst erop dat initiële behandeling met MTX en prednison gevolgd door remissie gestuurde behandeling effectief is, ongeacht de symptoomduur.

Ondanks dat niet alle patiënten remissie bereiken op de lange termijn, heeft deze remissie gestuurde behandeling wel geleid tot een gemiddeld zeer lage ziekteactiviteit en het vrijwel volledige voorkomen van gewrichtsschadeprogresie.

INITIËLE COMBINATIETHERAPIE, GEVOLGD DOOR...?

Als patiënten in de IMPROVED-studie na 4 maanden geen remissie hadden bereikt met de combinatie van MTX en prednison, dan was het voor deze patiënten moeilijk om met de volgende behandelstappen alsnog remissie te bereiken (*hoofdstuk 4 en 5*). De groep patiënten die vroege remissie bereikten waren na 2 jaar vaker in remissie en in medicatievrije remissie dan patiënten die geen vroege remissie hadden bereikt.

Als patiënten na 4 maanden niet in remissie waren, dan werden zij gerandomiseerd tussen 2 behandelingsstrategieën (uitbreiding met twee disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) sulfasalazine (SSZ) en hydroxychloroquine (HCQ) of een switch naar MTX+adalimumab). Aanvankelijk, na 1 jaar, resulteerde behandeling met MTX en adalimumab vanaf 4 maanden in een hoger remissiepercentage dan wanneer de initiële behandeling werd uitgebreid met SSZ en HCQ (*hoofdstuk 4*). Daarnaast verloren meer patiënten remissie na het afbouwen van de combinatie van MTX, SSZ, HCQ en prednison naar MTX monotherapie en bereikten minder patiënten remissie na het overstappen van de combinatie van MTX, SSZ, HCQ en prednison naar de combinatie MTX en adalimumab. Deze laatste bevinding weerspiegelt resultaten van de BeSt studie, waarbij infliximab met MTX minder effectief was bij patiënten die eerst hadden gefaald op MTX, SSZ en HCQ of leflunomide, dan bij patiënten die infliximab en MTX als initiële behandeling kregen.

Na 2 jaar (*hoofdstuk 6*) lieten de twee behandelstrategieën soortgelijke percentages (medicatievrije) remissie zien, met een goed behoud van functioneren en nauwelijks radiologische schadeprogessie. Dit kan, in ieder geval deels, verklaard worden door de remissiegestuurde behandeling en de uiteindelijke overlap van de behandeling in de twee armen. Bovendien is het mogelijk dat langdurige lage ziekteactiviteit de verschillen op korte termijn teniet doet. Deze resultaten werden ook gezien in andere studies.

ACPA

De PROMPT studie (*hoofdstuk 2*) liet zien dat er verschillen waren in uitkomsten tussen ACPA positieve en ACPA negatieve patiënten. Progressie van UA naar RA ging significant sneller bij ACPA positieve patiënten en er was meer radiologische schadeprogessie in deze groep. Daarnaast bleek MTX alleen effectief bij ACPA positieve patiënten; progressie van UA naar RA werd alleen in deze groep uitgesteld en MTX had geen effect in ACPA negatieve patiënten. Als laatste werd gevonden dat de afwezigheid van ACPA de enige onafhankelijke voorspeller was voor medicatievrije remissie na 5 jaar.

Onafhankelijke voorspellers voor vroege remissie in de IMPROVED-studie (*hoofdstuk 3*) waren; lage ziekteactiviteit op baseline, weinig pijnlijke en/of gezwollen gewrichten, mannelijk geslacht, lagere 'body mass index' (BMI) en ACPA positiviteit. De laatstgenoemde lag niet in de lijn der verwachting omdat ACPA meestal wordt geassocieerd met slechtere uitkomsten en een slechtere respons op de behandeling. Een verklaring voor deze bevinding kan gevonden worden in de criteria die gesteld zijn voor de classificatie van RA. Volgens de 2010-criteria is de classificatie van RA gebaseerd op de ernst van een artritis en op de aanwezigheid en de titer van autoantilichamen (ACPA en reumafactor (RF)). Patiënten met een milde artritis maar met een hoge titer autoantilichamen, worden aangemerkt als RA en patiënten zonder autoantilichamen hebben een groter aantal ontstoken gewrichten 'nodig' om te kunnen worden geclassificeerd als RA. De ACPA positieve RA patiënten in IMPROVED hadden inderdaad minder betrokken gewrichten dan ACPA negatieve RA patiënten en als gevolg daarvan hadden de ACPA negatieve RA patiënten een hogere baseline ziekteactiviteit (ze hadden tevens een langere symptoomduur). Dit kan verklaren waarom ACPA negatieve patiënten minder vaak remissie bereikten na 4 maanden dan ACPA positieve patiënten.

Na 1 jaar was 32% van de patiënten in de IMPROVED-studie in medicatievrije remissie en in 65% van deze patiënten hield dit gedurende ten minste 4 maanden stand (*hoofdstuk 6*). Aanwezigheid van RF, geclassificeerde RA (volgens de 2010-criteria), en een laag aantal pijnlijke gewrichten op baseline waren geassocieerd met het bereiken van medicatievrije remissie na 1 jaar. Echter, geen van de variabelen was onafhankelijk geassocieerd met medicatievrije remissie. ACPA positieve patiënten bereikten net zo vaak medicatievrije remissie als ACPA negatieve patiënten, maar ACPA positieve patiënten konden minder vaak in medicatievrije remissie blijven. In een eerdere studie werd al gerapporteerd dat de afwezigheid van ACPA een onafhankelijke voorspeller was voor het behouden van

medicatievrije remissie. Dat in een vergelijkbaar percentage ACPA positieve en ACPA negatieve patiënten medicatievrije remissie bereikt werd in IMPROVED kan verklaard worden door zowel de efficiënte combinatie van MTX en prednison, en de tijdige start van doelgerichte behandeling. Hoewel vergelijkbare percentages in het behalen van medicatievrije remissie werden gevonden, lijkt het behouden van medicatievrije remissie iets anders. Wellicht hebben ACPA positieve patiënten een andere behandelstrategie nodig dan ACPA negatieve patiënten; bij ACPA positieve patiënten zou misschien minder snel afgebouwd moeten worden of juist gestart met een andere combinatie van medicijnen.

De verschillen in uitkomsten tussen ACPA positieve en ACPA negatieve artritis kunnen erop wijzen dat dit verschillende ziekten zijn met verschillende pathofysiologische mechanismen die leiden tot ziekteactiviteit. Mogelijk is het effect van de behandeling afhankelijk van deze pathofysiologische mechanismen en moet de behandeling worden aangepast aan deze mechanismen. Het huidige gebrek aan kennis van de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan ziekteactiviteit maakt dat gerichte interventies, in het bijzonder voor ACPA negatieve ziekte, (nog) niet mogelijk zijn.

REMISSIE EN BMI

Naast ACPA zijn er ook andere factoren die van invloed zijn op de behandelrespons. Uit eerder onderzoek is gebleken dat patiënten met een hoog BMI die eerder behandeld waren met ten minste twee DMARDs, minder goed reageerden op de behandeling met infliximab (IFX). De hypothese die hier aan ten grondslag ligt is dat deze verminderde respons bij patiënten met een hoog BMI verklaard kan worden door een hoog aantal 'ontstekingsbevorderende stoffen' (pro-inflammatoire cytokinen) vanuit vetcellen.

In de BeSt studie werden patiënten met vroege actieve RA behandeld met initiële MTX monotherapie of initiële combinatietherapie (combinatie van MTX, SSZ en prednison of de combinatie van MTX en IFX) waarbij het doel het bereiken van lage ziekteactiviteit ($DAS \leq 2,4$) was. In de BeSt populatie bleek een hoog BMI geassocieerd te zijn met het minder vaak bereiken van lage ziekteactiviteit na behandeling (falen), en deze associatie was het meest uitgesproken bij patiënten die behandeld werden met initiële combinatietherapie (*hoofdstuk 7*). Falen, het niet bereiken van lage ziekteactiviteit, was afhankelijk van hogere pijn scores en een groter aantal pijnlijke gewrichten.

Ervan uitgaande dat BMI is geassocieerd met inflammatoire parameters, zou men verwachten dat het niet bereiken van een $DAS \leq 2,4$ bij patiënten met een hoog BMI veroorzaakt wordt door verhoogde inflammatoire parameters. De resultaten lieten dit echter niet zien. Dit zou onder andere verklaard kunnen worden door het kleine aantal patiënten met een $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. Bovendien kan het gewichtsonderzoek soms een uitdaging zijn bij patiënten met een hoog BMI en daardoor is gewrichtszwelling in deze patiënten mogelijk onderschat. In de BeSt studie werd eerder aangetoond dat pijn in een gewricht een onafhankelijke voorspeller is voor gewrichtsschade in

datzelfde gewricht en daarom is het niet uitgesloten dat gewrichtspijn een indicator is van gewrichtsontsteking, zelfs in de afwezigheid van (objectiveerbare) zwelling. Echter, de mate van gewrichtsschade tussen patiënten met een hoog BMI en een laag/normaal BMI was vergelijkbaar, en dus lijkt het waarschijnlijk dat patiënten met een hoog BMI en veel pijnlijke gewrichten toch geen hogere ontstekingsactiviteit hadden. De vergelijkbare progressie in de verschillende BMI categorieën kan ook het gevolg zijn van gecontinueerde DAS-gestuurde behandeling, waarbij veel pijn leidt tot een hogere score voor ziekteactiviteit en dus een intensievere behandeling. De vergelijkbare gewrichtsschade kan ook verklaard worden door een eerder beschreven beschermend effect van BMI op gewrichtsschade. Mogelijk speelt fibromyalgie een rol in de pijn bij patiënten met een hoog BMI. In de literatuur is beschreven dat bepaalde hormonen en neurotransmitters verantwoordelijk zijn voor een verband tussen een hoog BMI en pijn, en met name musculoskeletale pijn wordt dan vaker aangegeven op meerdere locaties.

De associatie tussen pijn en BMI geeft een ook verklaring voor de verminderde functionele capaciteit bij patiënten met een hoog BMI, daar zowel pijn als lichaamsgrootte kunnen interfereren met de dagelijkse bezigheden.

RADIOLOGIE

Vroege en doelgerichte behandeling, waarmee de ziekteactiviteit onderdrukt wordt, kan radiologische schadeprogressie voorkomen. Wanneer behandeling vroeg in het ziekteproces wordt gestart bestaat er echter wel een risico op overbehandeling, bijvoorbeeld in patiënten met ongedifferentieerde artritis die ook zonder behandeling over was gegaan.

Eén van de belangrijkste bevindingen na 2 jaar remissiegestuurde behandeling in de IMPROVED-studie is het bijna volledig voorkomen van gewrichtsschade in de overgrote meerderheid van de patiënten, los van het feit of deze patiënten in remissie waren of niet. Slechts 51 patiënten (8%), van de oorspronkelijke 610, hadden progressie van minimaal een 0,5 punt in de Sharp-van der Heijde Score (SHS) na 2 jaar en slechts 8 patiënten (1%) hadden progressie van ≥ 5 punten, gedefinieerd als het minimale klinisch relevante verschil.

Wanneer combinatietherapie vroeg wordt gestart en de behandeling wordt gestuurd op remissie, wordt radiologische schadeprogressie onderdrukt tot het punt dat elke vorm van schade moeilijk te detecteren is en bovendien ook lastig te onderscheiden van normale variatie. In de IMPROVED-studie werden minder erosies gevonden na 2 jaar follow-up dan na 1 jaar (*hoofdstuk 5*). Marginale gewrichtsschade is moeilijk te onderscheiden van normale variaties in het radiologisch beeld. Aangezien de röntgenfoto's in willekeurige volgorde zijn gescoord (en niet in chronologische volgorde), is het lastig om progressie te detecteren. Repair, het helen van reeds ontstane erosies, als verklaring voor het minder aantal gevonden erosies na 2 jaar follow-up is niet heel waarschijnlijk, aangezien dit vooral optreedt in beschadigde gewrichten. Het meest belangrijk is echter dat, ondanks de verschillen de radiologische gewrichtsschade erg laag was, zowel na 1 als na 2 jaar.

Snelle toename van radiologische schade (zogenaamd rapid radiological progression (RRP)), gedefinieerd als ≥ 5 punten progressie in het eerste jaar na diagnose, is geassocieerd met een slechte prognose met betrekking tot verdere schadeprogressie en de functionele capaciteit. In de BeSt studie is een voorspelmodel ontwikkeld waarmee het risico op RRP kan worden vastgesteld (door middel van erosies op baseline, de mate van ontsteking in het bloed en de aanwezigheid van autoantilichamen) zodat de initiële behandeling kan worden aangepast aan dat risico. Dit model is in de IMPROVED-studie getest (*hoofdstuk 8*) en bleek niet van toepassing op de IMPROVED populatie, waarschijnlijk door verschillen in inclusiecriteria in beide studies.

Baseline ziekteactiviteit bleek lager te zijn en symptoomduur korter in de IMPROVED-studie dan in de BeSt studie. In de BeSt populatie werden alleen RA patiënten geïnccludeerd die voldeden aan de 1987 classificatie criteria met een hoge ziekteactiviteit. In de IMPROVED-studie werden patiënten, volgens de huidige aanbevelingen, zo vroeg mogelijk geclassificeerd als RA volgens de 2010-criteria of als UA met een klinische verdenking op vroege RA. Daarnaast werden alle IMPROVED patiënten behandeld met initiële combinatietherapie bestaande uit MTX en prednison, terwijl in BeSt de helft van de patiënten aanvankelijk MTX monotherapie kregen. Niet alleen was de baseline ziekteactiviteit lager en de symptoomduur korter in de IMPROVED-studie, ook de risicofactoren van het matrix model waren minder vaak aanwezig in de IMPROVED patiënten: patiënten hadden lagere CRP waarden, minder vaak erosieve gewrichtsschade op baseline en ze waren minder vaak ACPA en/of RF-positief. Bovendien werd niemand initieel behandeld met MTX monotherapie. Om deze redenen was RRP minder waarschijnlijk in de meeste IMPROVED patiënten en bijzonder onwaarschijnlijk in de UA patiënten.

Gebaseerd op het model hadden 13 patiënten een gemiddeld risico (20% - 50%) op RRP. Van die 13, waren er 2 patiënten met progressie ($\geq 0,5$ SHS) in jaar 1, de anderen hadden geen progressie. Waarschijnlijk is dit te verklaren door de behandeling gericht op remissie in de IMPROVED-studie, waardoor de ziekteactiviteit efficiënt wordt onderdrukt. Eén patiënt met een laag risico op RRP volgens het model had na 1 jaar wél RRP. Waarschijnlijk spelen andere risicofactoren voor schadeprogressie, die niet in het model zijn opgenomen, een rol.

Voorspellingsmodellen voor RRP op basis van gegevens van eerdere studies en patiëntenpopulaties uit de tijd van minder strenge behandelstrategieën, lijken niet meer relevant voor de huidige en voor toekomstige patiënten. Omdat in deze groep patiënten nog wel resterende, nauwelijks meetbare, ziekteactiviteit kan zijn en dit invloed kan hebben op het kraakbeen van de gewrichten, zullen nieuwere technieken moeten worden ontwikkeld. Uiteindelijk zal moeten worden gezocht naar nu nog onbekende risicofactoren voor gewrichtsschade.

Naast röntgenfoto's kunnen andere beeldvormende technieken gebruikt worden om het (vroege) effect van ziekteactiviteit op het bot te bekijken. Met Digitale X-ray Radiogrammetry (DXR), een speciale röntgentechniek, kunnen subtiele veranderingen in

de botdichtheid van de middenhandsbeentjes (mBMD) worden gedetecteerd. Verlies van mBMD in het eerste jaar na diagnose blijkt voorspellend te zijn voor radiologische schade na 5 jaar follow-up. Voor de klinische praktijk zou een vroege detectie van veranderingen in de botdichtheid van de waarde kunnen zijn om de behandeling daarop aan te passen. In IMPROVED is de voorspellende waarde van botdichtheidsverlies na 4 maanden behandeling onderzocht en veranderingen in de botdichtheid bleken radiologische schade na 1 jaar te kunnen voorspellen (*hoofdstuk 9*). De aanwezigheid van erosies op baseline was tevens voorspellend voor radiologische schadeprogressie na 1 jaar follow-up. Bij patiënten die geen erosies op baseline hadden (86% van de patiënten), was verlies van de botdichtheid na 4 maanden behandeling zelfs de enige voorspeller voor toekomstige gewrichtsschade. Het meten van botdichtheidsverlies na 4 maanden follow-up lijkt dus waardevol en kan helpen bij de besluitvorming omtrent de behandeling. Echter, zoals eerder vermeld, slechts een paar patiënten in IMPROVED hadden schadeprogressie en de waarde van de DXR zal daarom verder gevalideerd moeten worden in andere studies.

PATIËNT GERAPPORTEERDE UITKOMSTEN

Behandeling heeft niet alleen invloed op het bereiken van remissie en voorkomen van radiologische schadeprogressie, maar beïnvloedt ook hoe patiënten hun kwaliteit van leven beoordelen. Het behandeldoel in de IMPROVED-studie is remissie, wat kan worden gedefinieerd als 'de afwezigheid van hinderlijke ziekteactiviteit'. Daarmee dient de behandeling niet alleen te leiden tot afwezigheid van symptomen, maar ook tot afwezigheid van beperkingen in functioneren, psychische klachten, en tot een toename of herstel van de kwaliteit van leven. Deze zogenaamde patiënt gerapporteerde uitkomstmaten worden gemeten met behulp van vragenlijsten. In de huidige behandeling van patiënten met artritis speelt het verbeteren en/of handhaven van deze uitkomsten een steeds grotere rol. Depressie komt vaker voor bij patiënten met RA in vergelijking met de gezonde populatie. In patiënten met een depressie werden in eerder onderzoek verhoogde waarden gevonden van de cytokinen IL-1, IL-6 en Tumor Necrose Factor (TNF) alfa. Er wordt gesuggereerd dat de associatie tussen RA en depressie verklaard kan worden door deze inflammatoire processen. In de IMPROVED-studie bleek dat patiënten meer depressieve symptomen rapporteerden wanneer geen remissie werd bereikt, wat voornamelijk afhankelijk was van het aantal pijnlijke gewrichten en het gevoel van welzijn (gemeten op een visueel analoge schaal) (*hoofdstuk 10*). De associatie tussen de stemming en pijn werkt waarschijnlijk twee kanten op: pijn kan de stemming beïnvloeden, maar de stemming kan ook de pijnperceptie beïnvloeden. Patiënten met hogere pijnscores op baseline rapporteerden meer depressieve symptomen, waarbij het uiteraard mogelijk is dat de patiënten met meer depressieve symptomen geneigd zijn tot het rapporteren van meer pijn. Pijn die niet gerelateerd is aan een ontsteking kan een hoge DAS veroorzaken en dat kan er toe leiden dat patiënten geen remissie bereiken, wat vervolgens weer kan leiden tot

meer depressieve symptomen. Bovendien was het voor alle patiënten duidelijk dat het behandeldoel remissie was en dat medicatie daarna afgebouwd en zelfs gestopt kon worden. Het niet bereiken van remissie, en dus het niet bereiken van het behandeldoel, kan ook van invloed geweest zijn op de stemming.

In de IMPROVED-studie werden alle patiënten behandeld met prednison, wat extremen kan veroorzaken in stemming zoals depressie maar ook manie. Vanwege het ontbreken van een controlegroep, kan het daadwerkelijke effect van de prednison niet worden geëvalueerd. Het lijkt echter onwaarschijnlijk dat prednison veel effect heeft gehad op de stemming, omdat geen van de patiënten extremen in de stemming heeft gerapporteerd, en de onderhoudsdosis prednison slechts 7,5 mg per dag was.

Als tegenhanger van depressieve symptomen, die fluctueren over de tijd, wordt optimisme beschouwd als een karaktereigenschap die relatief stabiel is over de tijd. In de IMPROVED-studie bleek dat het niveau van optimisme niet significant was veranderd na de eerste 4 maanden behandeling. Zelfs de patiënten die remissie bereikten na 4 maanden hadden geen significant hoger niveau van optimisme dan patiënten die geen remissie bereikten. Dit zou kunnen betekenen dat optimisme, zoals gemeten in deze studie, toch ook over de tijd kan variëren en op een bepaald niveau afhankelijk is van de stemming. In IMPROVED waren optimisme en depressieve symptomen met elkaar geassocieerd; optimistische patiënten hadden minder last van depressieve symptomen die op hun beurt weer geassocieerd zijn met pijn, welbevinden en remissie. Bovendien is optimisme één van de factoren die invloed heeft op coping en het is daarom plausibel dat optimisme op die manier invloed heeft gehad op hoe patiënten zich voelden, op hun stemming, maar ook op de vermoeidheid van patiënten en de hoeveelheid pijn die ze hadden.

Gedurende het eerste jaar van de IMPROVED-studie werden nog meer patiënt gerapporteerde uitkomsten gemeten; de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, gemeten met de Short-Form 36 (SF-36), het functioneren in het dagelijks leven (met de health assessment questionnaire (HAQ)), de mate van pijn, ochtendstijfheid en welbevinden, en de eigen inschatting van de ziekteactiviteit (op een visual analogue scale (VAS), een schaal van 0 tot 100 mm) (*hoofdstuk 11*).

Op baseline bleken met name de fysieke domeinen van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven aangedaan te zijn en gemiddeld een stuk lager te liggen dan in gezonde personen uit de Nederlandse populatie. Ondanks dat de behandeling relatief vroeg werd gestart en bijna geen enkele patiënt radiologische schade had op baseline, bleek de ziektelast van vroege artritis aanzienlijk. In alle patiënten werd na de behandeling een klinisch relevante verbetering gezien.

Patiënten die vroege remissie hadden bereikt, hadden opnieuw betere uitkomsten (gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, functioneren, pijn, ochtendstijfheid, welbevinden, en de eigen inschatting van de ziekteactiviteit) dan patiënten die geen vroege remissie bereikten. Omdat de scores van patiënten die vroege remissie

behaalden op baseline al beter waren, kan geconcludeerd worden dat patiënten met een mildere ziekte op baseline waarschijnlijk voorbestemd zijn voor betere uitkomsten en daarom hebben ze meer baat bij remissiegestuurde behandeling omdat de patiënt gerapporteerde uitkomsten in deze groep vergelijkbaar zijn met de gezonde populatie. Dit heeft een positieve invloed op het vermogen om te kunnen werken en dus op de persoonlijke en maatschappelijke kosten van het hebben van (reumatoïde) artritis.

Bij de patiënten die geen vroege remissie bereikten en werden gerandomiseerd, waren alle patiënt gerapporteerde uitkomsten lager dan in de vroege remissie groep. Tussen de gerandomiseerde groepen waren de uitkomsten na 1 jaar bijna geheel vergelijkbaar. Alleen de onderdrukking van de ziekteactiviteit werd in de MTX plus adalimumab groep beter beoordeeld, waarschijnlijk vanwege de lagere DAS en de hogere verwachtingen ten aanzien van TNF-alfa antagonist adalimumab.

Uit de IMPROVED-studie blijkt dat alle PROs waren geassocieerd met het bereiken van remissie. Omdat dit effect ook te zien was in de verschillende randomisatie armen is het waarschijnlijk dat onderdrukking van ziekteactiviteit, ook al is het niet tot het niveau van remissie, toch de belangrijkste determinant is van patiënt gerapporteerde uitkomsten.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN EN CONCLUSIE

De classificatiecriteria uit 1987 waren bedoeld om patiënten met gevorderde RA te identificeren. Het doel van de 2010-criteria is om in een vroeg stadium te identificeren welke patiënten mogelijk een progressiever ziektebeloop krijgen en baat hebben bij een gerichte behandeling. Sinds de publicatie van de nieuwe criteria, is het verschil tussen RA en UA kleiner geworden. Daarmee worden het ziektebeloop en de uitkomsten waarschijnlijk ook meer en meer vergelijkbaar. In de IMPROVED-studie waren er enkele verschillen tussen patiënten met RA en UA op baseline; in RA patiënten was de gemiddelde ziekteactiviteit en het percentage ACPA positieve patiënten hoger. De resultaten wat betreft remissie waren in beide groepen vergelijkbaar, met uitzondering van het aantal patiënten dat medicatievrije remissie behaalde. Aan de ene kant is het bemoedigend dat RA patiënten dezelfde uitkomsten hebben als UA patiënten. Anderzijds is het uiteindelijke doel van de behandeling van UA patiënten om te proberen om het beloop van de ziekte zodanig te veranderen dat zij mogelijk genezen kunnen worden. Helaas lijkt dit doel niet bereikt te zijn in de IMPROVED-studie.

De vergelijkbaarheid van de uitkomsten tussen patiënten met RA en UA benadrukt het belang van vroege herkenning en directe behandeling. Maar hoe vroeg is vroeg? Volgens de 'window of opportunity-theorie' betekent vroeg dat de behandeling vóór 12 weken symptoomduur geïnitieerd moet worden. Na 2 jaar follow-up in de IMPROVED-studie bleken er geen verschillen te zijn in de percentages behaalde remissie van de patiënten met meer of minder dan 12 weken symptoomduur. De 12 weken drempel, die is onderzocht in RA patiënten behandeld met initiële monotherapie, hooguit gevolgd

door behandeling gericht op lage ziekteactiviteit, is waarschijnlijk niet meer relevant wanneer patiënten worden behandeld met een efficiëntere initiële combinatietherapie en DAS- en/of remissiegestuurde behandeling. Echter, met de vroege start van de behandeling bij patiënten met UA of zelfs bij patiënten met geclassificeerde RA, is overbehandeling een belangrijke factor om rekening mee te houden. Toch is overbehandeling vaak tijdelijk, omdat bij de meeste patiënten de medicatie afgebouwd en zelfs gestopt kan worden bij een goede klinische respons.

De aanwezigheid van ACPA wordt beschouwd als voorspeller voor een slechte respons op behandeling en een ernstiger ziekteverloop. ACPA positieve artritis en ACPA negatieve artritis kunnen daarom worden beschouwd als verschillende ziekte entiteiten en idealiter moet de behandeling worden gestart en aangepast aan deze verschillen. In de IMPROVED-studie werden patiënten aanvankelijk behandeld met MTX en prednison. Na 1 jaar remissiegestuurde behandeling waren ACPA positieve en ACPA negatieve patiënten even vaak in remissie en de schade progressie was in beide groepen minimaal en vergelijkbaar. Het enige verschil was dat ACPA positieve patiënten minder vaak langere tijd in medicatievrije remissie konden blijven. De verschillen tussen patiënten met een goede prognose (ACPA negatief) en een slechte prognose (ACPA positief) lijken kleiner te worden. Dit kan deels worden verklaard door de dynamische behandelstrategie binnen de IMPROVED-studie, in dit geval remissiegestuurd, die er in het algemeen voor zorgt dat zowel patiënten met een goede prognose als patiënten met een slechte prognose zo snel mogelijk de voor hun meest effectieve behandeling krijgen. Het kan ook betekenen dat andere factoren een rol spelen en dat deze mogelijk nog niet zijn geïdentificeerd. De resultaten in dit proefschrift geven aan dat de ziekteuitkomsten van vroege artritis verder zijn verbeterd door behandelingsstrategieën zoals die in de IMPROVED-studie. Hoewel in de meeste patiënten al wel remissie werd bereikt, is het ideaalbeeld toch dat er ook medicatievrije remissie wordt bereikt in meer (of bij voorkeur alle) patiënten, voor langere tijd. Toekomstige studieresultaten, waaronder die van de IMPROVED-studie, moeten onderzoeken welke factoren voorspellend zijn voor aanhoudende (medicatievrije) remissie.

Ook de kwaliteit van leven en het algemeen welzijn van de patiënten lijken te verbeteren door de vroege start met combinatietherapie, vooral wanneer remissie vroeg in het ziekteproces werd bereikt. Wellicht kan het routinematig monitoren van patiënt gerapporteerde uitkomsten van pas komen in de dagelijkse praktijk en mee worden genomen in behandelbeslissingen.

In de IMPROVED-studie haalden de patiënten die geen vroege remissie (na 4 maanden) bereikt hadden, veel minder vaak remissie en medicatievrije remissie tijdens follow-up. Gecontinueerde remissiegestuurde behandeling lijkt hier dus geen effect op te hebben. Mogelijk is de respons op behandeling minder goed wanneer het langer duurt om het juiste middel of de juiste combinatie van middelen te vinden. Bij sommige patiënten bestaat er een hoge pijnperceptie waar sterkere anti-inflammatoire geneesmiddelen

geen oplossing voor bieden. Identificatie van onbekende risicofactoren voor het niet bereiken van vroegtijdige remissie is een stap in de richting van behandeling op maat.

Zonder de voordelen van remissiegestuurde behandeling uit het oog te verliezen, moeten we ook rekening houden met de mogelijke nadelen. Het starten van adalimumab, of biologische middelen in het algemeen, vroeg in het ziektebeloop gaat gepaard met hoge kosten en mogelijke bijwerkingen. De initiële hoge dosis prednison, weliswaar voortgezet in een lage dosering in sommige patiënten, geeft een verhoogd risico op infecties en andere complicaties. Echter, zonder een non-prednison controlegroep kunnen we het risico van deze behandeling niet goed beoordelen. Wellicht is MTX met een lagere startdosering prednison net zo effectief.

Samenvattend, bij patiënten met vroege RA of UA leidt remissiegestuurde behandeling tot relatief hoge percentages remissie en medicatievrij remissie. Patiënten die remissie bereiken in een vroege fase van de ziekte, bereiken ook vaker (medicatievrije) remissie op de lange termijn. Bijna alle patiënten toonden een goede onderdrukking van radiologische schadeprogressie. Bovendien voorkomt een goede respons op de behandeling verslechtering van verschillende patiënt gerapporteerde uitkomsten, zoals depressie en kwaliteit van leven.

De resultaten in dit proefschrift onderstrepen dat, als de diagnose vroeg wordt gesteld en er direct wordt gestart met de behandeling, RA niet meer de chronische en destructieve ziekte is die het vroeger was. Vergeleken met de resultaten in oudere cohorten zijn de uitkomsten met de huidige behandelstrategieën beter, ongeacht de aanwezigheid van prognostische factoren die traditioneel als slecht te boek staan, tot aan het punt dat radiologische schade op conventionele röntgenfoto's dusdanig moeilijk te scoren is en misschien niet meer klinisch relevant. Toekomstig onderzoek zal zich niet alleen moeten gaan richten op het vinden van vroege, effectieve behandelingsstrategieën voor patiënten die geen vroege remissie bereiken op MTX en prednison, maar ook op het toetsen van beeldvormende technieken die voldoende gevoelig en betrouwbaar zijn om toe te kunnen passen bij de evaluatie van de behandeling. Ook zal er gericht onderzoek gedaan moeten worden naar nieuwe prognostische factoren die bijdragen aan individuele behandelingsstrategieën die de behandeling en uitkomsten van patiënten met vroege artritis nog verder verbeteren in de toekomst.

