



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Towards improved treatment of undifferentiated and rheumatoid arthritis

Visser, K.

### Citation

Visser, K. (2011, December 8). *Towards improved treatment of undifferentiated and rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18197>

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/1887/18197>

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

## Nederlandse samenvatting

Reumatoïde artritis (RA) is een auto-immuun ziekte, gekenmerkt door ontstekingen aan synoviale gewrichten, met name de kleine hand- en voetgewrichten, zich uitend in pijn, zwelling en bewegingsbeperking. De precieze oorzaak is nog onbekend. De ziekte kan een chronisch destructief beloop hebben met toenemende gewrichtsschade als effectieve therapie niet tijdig wordt gestart. RA is een grote last voor patiënten, en vaak ook voor gezinsleden, gezien de functionele beperkingen, behoefte aan (medische) zorg en de verminderde kwaliteit van leven, maar het is ook een maatschappelijk probleem door de kosten van zorg en behandeling, het verlies aan arbeidspotentieel en de verhoogde mortaliteit. In de afgelopen jaren is grote vooruitgang geboekt in de behandeling en monitoring van RA. Allereerst hebben de ontwikkeling en validatie van meetmethoden en uitkomstmaten zoals de ziekteactiviteitsscore (DAS), een vragenlijst voor het dagelijks functioneren (HAQ) en de Sharp/van der Heijde score voor het kwantificeren van gewrichtsschade op röntgenfoto's (SHS), beter onderzoek naar nieuwe medicijnen en behandelstrategieën mogelijk gemaakt. Het lot van RA patiënten is drastisch verbeterd doordat vroeger wordt gestart met zogenaamde disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), door het gebruik van combinatietherapie en van effectieve nieuwe middelen (biologicals) waaronder tumor necrosis factor (TNF) blokkers, en vooral door strikte controle van en streven naar minimale ziekteactiviteit (tight control). Door al deze ontwikkelingen is het nu bij veel patiënten mogelijk om de ontsteking zodanig te onderdrukken, dat zogenaamde klinische remissie bereikt en behouden kan worden, en in een deel van hen de antireumatische therapie zelfs helemaal gestaakt kan worden. Zo is RA, tot nu toe beschouwd als een chronisch progressieve en ongeneeslijke ziekte, aan het veranderen in een ziekte die mogelijk genezen of voorkomen kan worden. Voor het zover is, zijn er nog meer verbeteringen nodig. In dit proefschrift is een begin gemaakt enkele van de resterende uitdagingen aan te gaan.

## **I. VERBETERING VAN DE BEHANDELING VAN UA**

Eén van de grootste uitdagingen is om RA, geclassificeerd door de 1987 American College for Rheumatology (ACR) criteria, te voorkomen, of althans de kans op remissie en genezing te vergroten, door nog eerder te behandelen. Hiertoe is het noodzakelijk om RA eerder te detecteren, bij voorkeur zo dicht mogelijk bij het ontstaan van de ziekte. De hypothese is dat daar een zogenaamde 'window of opportunity' ligt, een hypothetische tijdsperiode waarin effectieve interventie het ziektebeloop fundamenteel kan veranderen of zelfs tot staan kan brengen. Het is echter niet makkelijk om te bepalen wanneer RA begint, omdat het waarschijnlijk een cascade van pathofysiologische stappen behelst, die nog grotendeels opgehelderd moet worden. Desalniettemin is het wel bekend dat een deel van de patiënten die zich presenteert met ongedifferentieerde artritis (UA), dat wil zeggen artritis die zich nog niet laat classificeren, zich in feite in een voorstadium van RA bevindt en een vergelijkbare prognose heeft als patiënten die zich presenteren met het volledige beeld van RA. In deel I van dit proefschrift is het effect van het antireumamiddel methotrexaat (MTX) op de ontwikkeling van RA onderzocht in de eerste gerandomiseerde klinische trial bij UA patiënten: de 'PRObable rheumatoid arthritis Methotrexate versus Placebo Treatment' (PROMPT) studie.

## CONCLUSIES UIT DE PROMPT STUDIE

In de PROMPT studie zijn patiënten met UA, die voldeden aan de 1958 criteria voor probable RA, gedurende één jaar behandeld met MTX of placebo therapie. In hoofdstuk 2-3 werd aangetoond dat met één jaar MTX therapie de diagnose RA werd uitgesteld, maar niet werd voorkomen. Subanalyses toonden aan dat MTX alleen RA kon uitstellen bij patiënten met antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA), maar niet bij de UA patiënten zonder ACPA. MTX had, zolang het werd gebruikt, een gunstig effect op de symptomen, functionele capaciteit (alledaagse handelingen) en röntgenschade, opnieuw alleen bij patiënten met en niet bij patiënten zonder ACPA. Na een jaar MTX of placebo therapie werd de medicatie afgebouwd en gestopt bij de UA patiënten die geen RA hadden ontwikkeld. Dit resulteerde in een opvlaming van artritis en toename van gewrichtsschade, voornamelijk in de ACPA-positieve patiënten. MTX monotherapie bleek niet effectief om RA te voorkomen, aangezien uiteindelijk evenveel MTX-behandelde patiënten als placebo-behandelde patiënten voldeden aan de 1987 criteria voor RA. Ook medicatievrije remissie werd niet vaker gehaald na MTX dan na placebo therapie en de voorspellende kenmerken voor medicijnvrije remissie weerspiegelden kenmerken van zelflimiterende ziekte (hoofdstuk 4).

Deze resultaten suggereren dat een jaar MTX monotherapie niet voldoende effectief was om een fundamentele verandering in het ziektebeloop van UA naar RA te bewerkstelligen, met name niet voor ACPA-negatieve patiënten, en niet voldoende voor ACPA-positieve patiënten. Daarnaast biedt zich een aantal nieuwe vragen aan. Was MTX monotherapie op zichzelf onvoldoende effectief of was de duur van de behandeling (1 jaar) te kort? Zou de behandeling gericht moeten zijn op remissie in plaats van op lage ziekteactiviteit? Zouden ACPA-positieve patiënten anders behandeld moeten worden dan ACPA-negatieve patiënten? Of, was de timing van de interventie niet vroeg genoeg in het ziekteproces en is de window of opportunity gemist? Ervan uitgaande dat dit theoretische venster bestaat, weten we echter nog niet wanneer het opent, wanneer het sluit en hoe we het optimaal kunnen beïnvloeden.

## WANNEER BEHANDELEN?

Het huidige pathofysiologische concept van RA beschrijft een continuüm dat loopt van een asymptomatisch, via een prodromaal beeld, naar vroege ongedifferentieerde en uiteindelijk polyarticulaire artritis. De biologische gebeurtenissen die het begin of het eventueel reversibel zijn van RA markeren, zijn echter nog niet bekend. Het huidige idee is dus om de behandeling zo vroeg mogelijk in het ziekteproces te starten, in de hoop de meeste winst te behalen. Praktisch is dit nog niet zo makkelijk. Omdat zowel de klachten van de patient als de gewrichtsschade die we willen voorkomen, bepaald worden door de mate van ontsteking, lijkt het logisch te starten met behandeling bij synovitis in minstens één gewricht. In dit proefschrift was het uitgangspunt UA gedefinieerd volgens de 1958 criteria voor probable RA, maar de presentatie van UA met slechts één enkel gezwollen gewricht zou nog vroeger zijn. De bevinding dat MTX noch de voortgang naar RA verhinderde, noch remissie induceerde, kan dus te wijten zijn aan onvoldoende effectiviteit, maar ook aan een verkeerde timing.

Het bestaan van subklinische synovitis is aangetoond met diverse beeldvormende on-

derzoeken (MRI, echografie) en immunohistochemie, maar de prognostische waarde daarvan is nog onduidelijk. Nog vroeger in het ziekteproces lijkt ook artralgie, gewrichtspijn zonder duidelijke ontsteking, een voorbode van RA te zijn. Echter, het is niet duidelijk welk percentage van RA patiënten een voorafgaande artralgiefase doormaakt, en slechts een klein deel van patiënten met artralgie krijgt later RA. Hoe dan ook, starten met behandeling in vroegere minder goed gedefinieerde fases van het ziekteproces, brengt het risico op overbehandeling van patiënten die geen RA zullen ontwikkelen, met zich mee. Onderzoek naar de verschillende immunologische stappen in het ziekteproces, de specificiteit en voorspellende waarde ervan, zullen bijdragen aan de karakterisering van de window of opportunity, en uiteindelijk aan de optimale timing van therapie.

### **WIE BEHANDELEN? ACPA-POSITIEVE VERSUS ACPA-NEGATIEVE UA**

Omdat niet iedere patiënt met UA en/of artralgie RA zal ontwikkelen, is een tweede belangrijke vraag welke patiënten vroeg behandeld zouden moeten worden en welke patiënten niet. Idealiter zou door adequate risicoanalyse, potentieel toxische en dure overbehandeling van patiënten met zelflimiterende of andere aandoeningen voorkomen moeten worden, zonder onderbehandeling te riskeren. Daarvoor bestaat een aantal voorspelmodellen die het risico op progressie van UA naar RA kwantificeren met behulp van klinische variabelen. Hoewel deze modellen redelijk goed voorspellen, is toch voor een deel van de patiënten het risico op RA nog onvoldoende in te schatten. Met de toename van kennis over genetische risicofactoren, hun pathofysiologische effecten, en de ontwikkeling van specifieke biomarkers, zal de individuele predictie in de toekomst hopelijk verbeteren.

In de tussentijd is één van de sterkste predictoren voor RA de aanwezigheid van ACPA antistoffen bij UA. ACPA kunnen al jaren voor de klinische uiting van RA aanwezig zijn in het serum, zijn specifiek voor RA en 93% van ACPA-positieve UA patiënten ontwikkelt binnen drie jaar RA. Dit bleek ook het geval in de PROMPT studie, waarin bijna alle ACPA-positieve UA patiënten uiteindelijk RA ontwikkelden. Omdat ACPA-positieve RA ook ernstiger en destructiever verloopt, is het weinig betwistbaar dat ACPA-positieve UA therapie behoeft.

Starten met DMARDs bij ACPA-negatieve UA is controversiëler, aangezien het een heterogener beeld lijkt te zijn, dat mogelijk meerdere ziektes behelst met verschillende genetische make-up en variabele prognose. Met de huidige predictiemodellen is het risico op RA bij met name ACPA-negatieve UA lastig te voorspellen, omdat zij één van de belangrijkste predictoren die bijdraagt aan de predictiescore missen. Daarnaast is het risico op gewrichtsschade minder. Desalniettemin kan ACPA-negatieve UA een behoorlijke ziektelast met zich meebrengen. In de PROMPT studie presenteerden ACPA-negatieve patiënten zich met evenveel pijnlijke en gezwollen gewrichten als ACPA-positieve patiënten, 35% voldeed aan de criteria voor RA gedurende de studie en bij 14% persisteerde de artritis. Ook bestond er voor ACPA-negatieve (en ook ACPA-positieve) UA patiënten een relatie tussen ziekteactiviteit, functie en radiologische gewrichtsschade, welke bij RA een rationele vormen voor onderdrukking van de ontsteking met intensieve behandeling (hoofdstuk 3). Dus bij tenminste een deel van de ACPA-negatieve UA patiënten is er reden voor vroege therapie, ten aanzien van symptoomverlich-

ting en het voorkomen van gewrichtsschade. Een belangrijke uitdaging voor de toekomst is het ontrafelen van deze heterogene patiëntengroep door het zoeken naar specifieke markers die een onderscheid kunnen maken tussen ACPA-negatieve patiënten die wel of geen RA zullen ontwikkelen.

#### **HOE BEHANDELEN?**

Hoofdstukken 2-4 hebben laten zien dat met één jaar MTX monotherapie geen permanente verandering van het ziekteproces werd bewerkstelligd. Naast de overwegingen m.b.t. timing en patiëntenpopulatie, rest de vraag of met een andere therapie een dergelijke verandering wél kan worden bereikt? In een klein aantal gerandomiseerde studies is geprobeerd het beloop van UA te beïnvloeden. In de STIVEA studie kon met driewekelijkse intramusculaire methylprednisoloninjecties bij 4-10 weken bestaande inflammatoire polyarthritis, het starten van DMARDs uitgesteld worden en was er meer remissie na 12 maanden. Langere follow-up ontbrak echter. In de SAVE studie, bij een groter aantal vergelijkbare patiënten, stelde een enkele intramusculaire injectie met 120 mg methylprednisolon de diagnose RA niet uit. Een hoge dosis orale prednison is nog niet onderzocht bij UA, maar is wel een belangrijk element van effectieve combinatietherapieën bij RA. Twee andere krachtige antireumatische middelen, infliximab (een TNF-blokker) en abatacept (een T-cel costimulator-blokker) konden ook niet de diagnose RA voorkomen in twee, mogelijk te kleine, studies. Deze data benadrukken de behoefte aan nieuwe gerandomiseerde studies, met voldoende power en follow-up, om een effectieve strategie te vinden waarmee de ontwikkeling van RA voorkomen kan worden, of in ieder geval het ziektebeloop milder wordt met meer kans op remissie. In zulke studies zouden subanalyses op ACPA-positieve en ACPA-negatieve patiënten gepland moeten worden, aangezien zij waarschijnlijk twee verschillende ziektebeelden representeren met verschillende respons op behandeling. Tevens kan gebruik gemaakt worden van de DAS, of zelfs van een DAS-gestuurde strategie, omdat in hoofdstuk 5 is gebleken dat deze maat valide is bij UA.

#### **NIEUWE ACR CRITERIA VOOR RA**

In een gezamenlijke inspanning van het Amerikaanse college voor reumatologie (ACR) en de Europese league tegen reuma (EULAR) zijn recent nieuwe criteria voor RA ontwikkeld. Deze vervangen de criteria van 1987, die bekritiseerd zijn om hun lage sensitiviteit en diagnostische waarde bij vroege RA. De nieuwe 2010 criteria hebben tot doel die patiënten met ongedifferentieerde artritis te identificeren, die een substantieel risico op persisterende ziekte en dus behoefte aan DMARD therapie hebben. De nieuwe criteria herdefiniëren de ziekte en verschuiven in feite het label 'RA' naar een eerder stadium. Dit is een waardevol streven, maar heeft ook een aantal consequenties. Het blijft de vraag hoe goed de nieuwe criteria patiënten zullen kunnen classificeren, in termen van sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarde. Wat dat betreft speelt hetzelfde probleem als bij de huidige predictiemodellen voor RA: we kennen nog niet de volledige pathofysiologie en alle voorspellende factoren. Daarnaast is het onduidelijk wat de effectiviteit van beschikbare therapieën in een vroegere artritis populatie zal zijn, omdat bestaande evidence afkomstig is van patiënten die voldeden aan de 'oude' 1987

criteria. Dit wordt geïllustreerd door de bevinding in dit proefschrift dat MTX bij een deel van de UA patiënten niet voldoende effectief was. Van de 110 UA patiënten in de PROMPT studie voldeden 64 (58%) aan de 2010 RA criteria op baseline. Dit waren alle 27 ACPA-positieve patiënten en 37 van de 83 ACPA-negatieve patiënten. Herhaling van de primaire analyses in deze subgroep van 64 patiënten, liet een vergelijkbaar remissiepercentage en voortgang naar RA volgens de 1987 criteria zien als in de totale PROMPT populatie. Kortom, de waarde en therapeutische consequenties van de 2010 criteria voor RA zullen nog vastgesteld moeten worden in de komende jaren, door ze te gebruiken voor post-hoc analyses in bestaande studies of als inclusiecriteria voor nieuwe trials.

## **II. HUIDIGE BEHANDELING VAN RA: AANBEVELINGEN VOOR HET GEBRUIK VAN MTX**

Nog steeds geldt dat methotrexaat (onderdeel van) de eerste behandeling van recent-gediagnosticeerde RA is. De effectiviteit (binnen de grenzen van wat toen 'effectief' werd genoemd) en toxiciteit van MTX zijn uitgebreid onderzocht in gerandomiseerde studies in de jaren '80 en longitudinale observationele studies in de jaren '90. MTX wordt dan ook beschouwd als de hoeksteen van de behandeling van RA, als initiële monotherapie, in combinatietherapieën en als referent middel waarmee nieuwe middelen worden vergeleken. Desondanks is in meer recente studies gebleken dat met tight control van de behandeling en definities van effectiviteit gebaseerd op de DAS, slechts 30-50% van de patiënten voldoende klinische respons behaalt en behoudt met MTX monotherapie.

Ondanks het feit dat MTX al zolang wordt voorgeschreven, is het gebruik ervan internationaal en ook tussen reumatologen onderling niet uniform en ontbreken in veel landen specifieke richtlijnen. Daarom zouden aanbevelingen gebaseerd op evidence en consensus waardevol zijn voor meer uniform gebruik, betere vergelijkbaarheid van studieresultaten, onderwijs en uiteindelijk betere patiëntenzorg. Daartoe is in deel II van dit proefschrift in het multinationale 3E (Evidence, Expertise, Exchange) Initiatief, een groot deel van de literatuur over MTX bij RA samengevat en gecombineerd met de expert opinie van een grote groep reumatologen uit 17 landen. Het resultaat waren 10 multinationale aanbevelingen voor het gebruik van MTX in de dagelijkse praktijk (hoofdstuk 6).

### **SAMENVATTING VAN DE AANBEVELINGEN**

Een hoog 'level of evidence' (mate van bewijs) werd gevonden voor de optimale dosering van MTX, het nut van foliumzuursuppletie, mono- versus combinatietherapie en de lange termijn veiligheid. De resultaten lieten zien dat starten met hogere MTX doseringen (>10-15mg/wk) en snel ophogen van de dosering (met 5mg elke 2-4 weken) tot een maximum van 25-30mg/wk, tot betere klinische resultaten leidt (hoofdstuk 7). Daarnaast wordt foliumzuur in een dosering van tenminste 5 mg/wk sterk aanbevolen, omdat in een meta-analyse een significant reducerend effect op gastrointestinale bijwerkingen en levertoxiciteit werd aangetoond. Een andere meta-analyse suggereerde dat combinatietherapie met conventionele DMARDs (dus zonder prednison of anti-TNF) alleen een significant voordeel gaf bij RA patiënten die reeds hadden gefaald op MTX monotherapie, maar niet bij DMARD-naïve patiënten. Alleen de drievoudige combi-

natietherapie met MTX, sulfasalazine en hydroxychloroquine liet een betere effectiviteit/toxiciteit ratio zien. Nog een andere review bevestigde dat MTX een relatief veilig middel is voor lange termijn gebruik. Voor de overige onderwerpen was het bewijs meer gelimiteerd of zelfs afwezig. Ten aanzien van het gebruik van MTX tijdens electieve orthopedische chirurgie suggereren drie onderzoeken dat gecontinueerd gebruik van laaggedoseerd MTX veilig is, omdat het tot evenveel of minder postoperatieve complicaties en opvlammingen van RA leidde in vergelijking met het stoppen van MTX. Een review van zes databases suggereert een verhoogd risico op miskramen en aangeboren afwijkingen als MTX gecontinueerd wordt tijdens de zwangerschap. Er is geen bewijs gevonden voor een directe aanbeveling over hoe frequent en op welke manier laboratoriumafwijkingen gemonitord dienen te worden om ernstige toxiciteit te voorkomen (hoofdstuk 8).

#### **STERKTE EN ZWAKTE VAN SYSTEMATISCHE REVIEWS**

Systematische literatuur review vormt een cruciaal onderdeel van evidence-based medicine, maar het succes wordt voornamelijk bepaald door de aanwezigheid van voldoende bruikbare evidence. Tijdens het 3E project werden voor enkele onderwerpen goed opgezette gerandomiseerde studies gevonden en konden zelfs meta-analyses worden uitgevoerd, terwijl voor andere onderwerpen bewijs schaars was. Bijkomende beperkingen van de gevonden studies waren het gebrek aan uniform gerapporteerde uitkomstmaten, benodigde data voor statisch poolen (zoals de standaarddeviatie), de afwezigheid van correctie voor confounders en suboptimale studiedesigns. Dit zijn belangrijke onderwerpen om mee te nemen bij het voorbereiden van nieuwe onderzoeken. Daarnaast is het de vraag of de bevindingen uit oudere studies met langbestaande RA patiënten en lage MTX doseringen zonder foliumzuur, extrapoleerbaar zijn naar de huidige praktijk. Desalniettemin zijn de aanbevelingen gebaseerd op het huidige beschikbare bewijs en zullen ze actueel gehouden moeten worden als nieuwe inzichten volgen. Mogelijke nieuwe studies zouden zich kunnen richten op het veiligheidsprofiel van hoger gedoseerd MTX, het effect van laag versus hoog gedoseerd foliumzuur bij hogere doseringen van MTX, het nut van monitoren van leverenzymen, en het afbouwen van MTX.

#### **III. VERBETERING VAN DE BEHANDELING VAN RA**

Door drie fundamentele veranderingen is de behandeling van recent-gediagnosticeerde RA in de afgelopen jaren sterk verbeterd: vroeger starten met DMARD therapie, combinatietherapieën met prednison of anti-TNF en strikte controle van en streven naar minimale ziekteactiviteit (tight control). Vanuit deze drie peilers zou nog verdere verbetering bereikt kunnen worden. Waar deel I van dit proefschrift zich concentreerde op de timing van DMARD therapie, werden in deel III resterende uitdagingen betreffende combinatietherapie en tight control beschreven.

Een belangrijke resterende vraag is hoe de gunstige resultaten die behaald zijn met combinatietherapie op groepsniveau te vertalen zijn naar individuele patiënten. Sommige patiënten zullen minder sterk behoefte hebben aan initiële, mogelijk dure en toxische intensieve therapie. Anderen zouden juist profiteren van directe start van bijvoor-



beeld anti-TNF therapie, maar komen nu pas voor vergoeding van deze dure medicatie in aanmerking als zij eerst conventionele DMARDs tevergeefs hebben geprobeerd. Als we de prognose en respons op verschillende behandelingen zouden kunnen voorspellen bij individuele patiënten, zou dit reumatologen kunnen helpen bij het afwegen van de initiële therapiekeuze en het zou ook economische implicaties hebben.

#### **MONO- VERSUS COMBINATIETHERAPIE: INDIVIDUELE THERAPIEKEUZE**

Een stap richting meer gepersonaliseerde behandeling werd gezet in hoofdstuk 9, waarin een praktisch matrix model is ontwikkeld voor de predictie van snelle radiologische schade bij patiënten met recent-gediagnosticeerde RA, gebruikmakend van data van de BeSt (acroniem voor 'Behandel Strategieën') studie. In tegenstelling tot eerdere algoritmen is het matrix model makkelijk in gebruik, is slechts een beperkt aantal klinische variabelen nodig en is deze ontwikkeld in een dynamisch behandelde patiëntenpopulatie (gestuurd op  $DAS \leq 2.4$ ), om de klinische praktijk zo dicht mogelijk te benaderen. Verder is de therapiekeuze toegevoegd als een van de meest belangrijke voorspellers, iets wat in veel modellen ontbreekt. Bovendien is met de presentatie van de matrix het resultaat van conventionele regressieanalyse op een inzichtelijke manier weergegeven, doordat de regressieformule al is ingevuld voor alle mogelijke combinaties van risicofactoren.

Met behulp van de matrix kan het risico op radiologische progressie worden ingeschat bij patiënten met verschillende combinaties van de risicofactoren ACPA en/of reumafactor, C-reactief proteïne en het aantal erosies op baseline, als gekozen zou worden voor initiële monotherapie of initiële combinatietherapie met prednison of de TNF-blokker infliximab. De berekende numbers-needed-to-treat geven aan hoeveel patiënten behandeld zouden moeten worden met combinatietherapie om in één van hen schadeprogressie te voorkomen. De resultaten bevestigen dat in het merendeel van de patiënten het risico op gewrichtsschade wordt gereduceerd met initiële combinatietherapie, met lage numbers-needed-to-treat. De matrix karakteriseert echter ook een groep patiënten met een milder risicoprofiel, die een lage kans hebben op schadeprogressie wanneer zij behandeld zouden worden met met initiële monotherapie. Dit illustreert de afweging van initiële onder- of (tijdelijke) overbehandeling.

Het is duidelijk dat de keuze van therapie niet alleen wordt vastgesteld op basis van het effect op gewrichtsschade, want ook het effect op symptomen en functionele capaciteit is belangrijk. Niet geïnccludeerd in dit proefschrift, maar wel onderzocht, is een tweede matrixmodel om patiënten te identificeren met een hoger risico op functionele beperkingen na drie maanden van behandeling (gedefinieerd als een  $HAQ \geq 1$ ). De voorspellers bleken anders dan in de eerste matrix en omvatten een hoge baseline HAQ, hoge zelfgerapporteerde pijn, een hogere Ritchie (pijnlijke gewrichten) score en de initiële behandeling. Numbers-needed-to-treat waren relatief laag voor alle subgroepen, terwijl na één jaar behandeling in zowel de mono- als combinatietherapiegroep, het merendeel van de patiënten een  $HAQ < 1$  behaalden. Omdat de HAQ bepaald wordt door diverse factoren, deels reversibel is en geen cumulatieve reflectie is van de ziekte-activiteit, in tegenstelling tot de SHS, lijkt de HAQ minder geschikt voor een matrix model. Desalniettemin, als de initiële behandeling goed wordt gekozen op basis van het indivi-

duale risicoprofiel, is dit in het voordeel van de patiënt: er is snellere functionele verbetering op korte termijn en betere functionele en radiologische uitkomst op lange termijn. Na validatie van de matrix in andere cohorten, is het mogelijk patiënten te identificeren met een substantieel risico op een ernstiger beloop als kandidaat voor vroege intensieve therapie.

#### **TIGHT CONTROL**

Een andere uitdaging om de behandeling van RA nog verder te verbeteren heeft betrekking op tight control, wat inhoudt streven naar minimale ziekteactiviteit en daartoe voortdurend therapie evalueren en bijstellen. Een recente internationale werkgroep heeft tight control genoemd als optimale manier van management van RA en heeft aanbevelingen geformuleerd voor 'treating to target'. Als primair doel van de behandeling is klinische remissie gekozen, gedefinieerd als de afwezigheid van symptomen van ontstekingsactiviteit, en dit zou periodiek vastgesteld moeten worden met behulp van een gevalideerde uitkomstmaat zoals de DAS. Idealiter wordt de staat van klinische remissie behouden zelfs na het staken van antireumatische therapie, resulterend in wat 'genezing' genoemd zou kunnen worden. Zo'n staat van medicatievrije remissie is gerapporteerd bij bestaande RA patiënten waarin de ziekte mogelijk uitgeblust is geraakt. De BeSt studie heeft echter laten zien dat medicatievrije remissie ook behaald kan worden bij recent-gediagnosticeerde RA patiënten na intensieve DAS-gestuurde therapie. Dus is een belangrijke vraag of DAS-gestuurde therapie leidt tot meer medicatievrije remissie of in andere patiënten dan routine niet-DAS-gestuurde behandeling.

#### **MEDICATIEVRIJE REMISSIE**

Een gerandomiseerde trial waarin DAS-gestuurde therapie versus niet-DAS-gestuurde therapie wordt geëvalueerd, zou de ideale methodologische setting zijn om deze vraag te onderzoeken. Het zou nu echter als onethisch beschouwd worden om DAS-gestuurde therapie aan patiënten te onthouden. Daarom zijn in hoofdstuk 10 van dit proefschrift twee cohorten met recent-gediagnosticeerde RA patiënten, één met DAS-gestuurde therapie (het BeSt cohort) en één met niet-DAS-gestuurde therapie (het Leiden Early Arthritis Cohort), naast elkaar gezet. Op baseline bleken de patiënten in het DAS-gestuurde cohort echter reeds een slechtere prognose te hebben, terwijl RA milder was in het niet-DAS-gestuurde cohort. Desalniettemin was het percentage medicatievrije remissie in beide cohorten gelijk (ongeveer 10%), evenals de voorspellende factoren van remissie. In het DAS-gestuurde cohort was echter ook de definitie van medicatievrije remissie en de systematiek van follow-up van de patiënten anders. Hoewel een directe vergelijking van de cohorten methodologisch moeilijk was, lijken deze data indirect te suggereren dat DAS-gestuurde therapie mogelijk meer medicatievrije remissie kan induceren ondanks een slechte prognose, door systematische onderdrukking van ziekteactiviteit.

Het aantal patiënten dat medicatievrije remissie behaalt en behoudt is nog steeds laag en een belangrijke vraag is of en hoe we hogere percentages kunnen bereiken in de toekomst? Is deze vorm van remissie intrinsiek alleen haalbaar voor een klein deel van de patiënten of zouden we dit moeten kunnen induceren bij alle patiënten? De verge-

lijkbare remissiepercentages in beide cohorten en het hogere remissiepercentage bij ACPA-negatieve patiënten pleiten voor het eerste. Het feit dat medicatievrije remissie met DAS-gestuurde therapie mogelijk was bij patiënten met slechtere prognostische kenmerken zoals ACPA en de bevinding dat een kortere symptoomduur samenhangt met remissie, wat een 'window of opportunity' impliceert, pleiten voor het laatste. Dus, met vroegere, effectievere en nog strenger gestuurde therapie zouden mogelijk hogere succespercentages bereikt kunnen worden.

### **TOEKOMSTPERSPECTIEVEN**

Eén van de grootste uitdagingen in het toekomstige onderzoek naar de behandeling van RA is het vinden van effectieve strategieën om het ziekteproces te beïnvloeden naar een mildere ziekte, meer remissie of zelfs het voorkomen van het volledige beeld van chronisch destructieve RA. Een tweede uitdaging is te komen tot een meer gepersonaliseerde behandeling door onze kennis over individueel ziektebeloop, therapierespons en toxiciteit te vergroten. Door de samenwerking te continueren tussen basale onderzoekers aan de ene kant en klinische wetenschappers aan de andere kant, kunnen we meer inzicht krijgen in de mechanismen die ten grondslag liggen aan RA, deze vertalen naar nieuwe therapeutische modaliteiten en deze uiteindelijk implementeren in de klinische praktijk. Hopelijk kunnen we hiermee volgens de 'window of opportunity' hypothese RA op het juiste moment, in de juiste patiënten en met de juiste therapie te lijf gaan.

In het fundamenteel genetisch onderzoek zijn de 'genome-wide association' studies een belangrijke vooruitgang. Naast de bevestiging van bekende genen, zijn nieuwe genen geïdentificeerd die samenhangen met de gevoeligheid of de ernst van RA, zoals TRAF1-C5 en STAT4. Replicatiestudies, sequencing en uiteindelijk functionele studies zullen ons inzicht geven in hoe varianten van genen en hun functioneel afgeleide eiwitten bijdragen aan de ziekteprocessen in RA. Een andere, meer hypothese-gedreven benadering is het bestuderen van kandidaatgenen die coderen voor eiwitten betrokken bij bekende immunologische processen, zoals complement, cytokinen of T-en B-cel-structuren. Onafhankelijk van de zoekstrategie zijn de gevonden moleculen veelbelovende targets voor toekomstige behandelingen. Met hulp van de farmaceutische industrie kunnen nieuwe medicijnen daadwerkelijk worden vervaardigd. Huidige ontwikkelingen omvatten onder andere Bly's remming (atacept), IL-6 antagonisme (i.p.v. IL-6 receptor blokkade), en proteïne kinase-remmers (tofacitinib, fostamatinib), maar ook nieuwere generatie B-cel en TNF-remmers (certolizumab en golimumab). Kortom, de keuze van antireumatische therapie zal snel uitbreiden in de komende jaren.

De waarde en plaats van deze nieuwe geneesmiddelen, zodra ze zijn geregistreerd voor gebruik, wordt bij voorkeur geëvalueerd in grote gerandomiseerde klinische studies. Ondanks de ruime ervaring met dergelijke trials in de reumatologie, zal dit niet gemakkelijk zijn. Een eerste vraag is of het nieuwe middel als eerstelijns therapie, tweedelijns therapie na het falen op conventionele DMARDs, of als behandeling van non-responders ingezet gaat worden. Het vinden van een therapie voor patiënten met refractaire RA die onvoldoende reageert op de huidige therapieën vormt een uitdaging. Echter, als het voorkómen van chronisch erosieve RA het doel is van de behandeling, dient dit het

liefst in een zo vroeg mogelijk stadium van ziekte geëvalueerd te worden. Zoals eerder besproken, is het betwistbaar wat daaronder wordt verstaan. Door de inzet van de nieuwe 2010 ACR criteria voor RA als inclusiecriteria zullen studies onderling beter vergelijkbaar worden en beter vertaalbaar naar de klinische praktijk. Maar zouden patiënten met ongedifferentieerde artritis ook niet moeten worden geïncludeerd? Gezien het risico op toxiciteit en de kans op spontaan herstel bij een deel van deze patiënten, heerst er terughoudendheid ten aanzien van intensieve behandeling van UA. Translationeel onderzoek zal in de komende jaren hopelijk meer duidelijkheid verschaffen over de karakteristieken van vroege artritis door middel van biologische markers (genexpressie, antilichaam repertoire, cytokinen, bot markers). Hiermee kunnen we onze voorspelmodellen verbeteren en de diagnostische criteria aanscherpen, zodat we beter in staat zijn patiënten te selecteren voor een bepaalde behandeling.

In plaats van nieuwe therapieën direct (head to head) tegen andere behandelingen uit te zetten, zou het waardevoller zijn om het effect van verschillende combinaties en/of volgordes van geneesmiddelen te onderzoeken in grote studies met meerdere behandelarmen, naar het voorbeeld van de BeSt studie. Dit zou waardevolle informatie opleveren over behandelstrategieën, die zou kunnen dienen als basis voor richtlijnen voor de dagelijkse klinische praktijk. Knelpunten hierbij zijn het toenemend aantal geneesmiddelen dat kan worden geïncludeerd, de hoge kosten die gemoeid zijn met het gebruik van medicatie in een stadium waarvoor deze (nog) niet vergoed wordt, de definitie van relevante eindpunten waarop de strategieën vergeleken gaan worden, en de logistiek, de toewijding en tijdsinvestering die van patiënten, artsen en onderzoeksverpleegkundigen wordt gevraagd. De financiering van dergelijk onderzoek komt vaak moeilijk tot stand, ook door de terughoudendheid van de farmaceutische industrie om deel te nemen aan dergelijke vergelijkende multi-drug studies. Toch zijn het de innovatieve investigator-gestuurde trials die in de afgelopen jaren het klinisch onderzoek en de patiëntenzorg naar een hoger niveau hebben getild.

Tenslotte kan de keuze van de statistische analyse lastig zijn. Voor bijvoorbeeld ACPA-positieve en ACPA-negatieve patiënten kunnen afzonderlijk trials worden uitgevoerd, maar er kunnen ook subgroepanalyses worden verricht. Met het toenemend aantal voorspellende factoren, zoals ACPA, ontstaat het gevaar voor gefragmenteerde analyses, zwakke associaties en type 2 fouten. Totdat de waarde van specifieke subgroepen helder en gevalideerd is, is het beter eerst traditionele analyses uit te voeren op groepsniveau. Daarna kunnen individuele responsen grafisch of numeriek worden weergegeven om meer inzicht te geven in de variatie binnen de groep. In combinatie met nieuwe bevindingen uit fundamentele en farmacogenetische studies, zal dit bijdragen aan de identificatie van relevante subgroepen.

Tot die tijd zetten wij het onderzoek voort naar intensieve remissie-inductiestrategieën, met de huidige beschikbare DMARDs en biologicals, binnen de grenzen van wat ethisch, klinisch en financieel toelaatbaar is. Remissie-inductie houdt in kortdurende intensieve therapie met een combinatie van antireumamiddelen, gevolgd door het afbouwen en staken van de medicijnen indien remissie is bereikt. Dit biedt de mogelijkheid om te zien of de therapie een fundamentele verandering in het ziektebeloop heeft bewerkstelligd bij patiënten bij wie de ziekte progressief zou verlopen, en het voorkomt voort-

zetting van overbehandeling van patiënten waarbij de ziekte spontaan zou verbeteren, vooral diegenen onder ACPA-negatieve patiënten.

Eén van de veelbelovende studies die momenteel onderweg zijn, is de IMPROVED 'Induction therapy with Methotrexate and Prednisone in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease' studie. In deze studie worden recent-geïdiagnosticeerde UA en RA patiënten met tenminste één gezwollen en één pijnlijk gewricht behandeld met eenzelfde initiële inductietherapie van MTX met een hooggedoseerde orale pulse van prednison gedurende vier maanden. Het doel is klinische remissie ( $DAS < 1.6$ ) te bereiken, waarna de medicatie snel afgebouwd en gestaakt kan worden. De hypothese is dat met deze inductietherapie de ontwikkeling van UA naar RA voorkomen kan worden en langdurige remissie of zelfs genezing geïnduceerd kan worden in UA en RA patiënten. Als dit niet wordt bereikt met de initiële therapie, vervolgt de studie als een gerandomiseerde, enkelblinde trial, waarin een directe vergelijking wordt gemaakt tussen twee mogelijke volgende behandelstrategieën: uitgebreide combinatietherapie met conventionele DMARDs (MTX, sulfasalazine, hydroxychloroquine en lage dosis prednison) versus de combinatie van MTX en de TNF-blokker adalimumab, twee van de meest relevante beschikbare combinatietherapieën. Het doel blijft remissie. Naast resultaten over remissie en medicijnvrije remissie, zal de studie ook gegevens opleveren over functieverlies, gewrichtsschade, kwaliteit van leven, werkverzuim, kosten en toxiciteit van de beide strikt gestuurde behandelarmen. Op het moment van het schrijven van dit proefschrift zijn reeds meer dan 600 patiënten opgenomen in de studie en wordt reikhalzend uitgekeken naar de eerste resultaten.

Ondertussen worden reumatologen dagelijks geconfronteerd met patiënten met vroege artritis en met therapiekeuzes. Hoe worden zij daarin geholpen door de bevindingen in dit proefschrift? De PROMPT studie heeft, tesamen met resultaten uit andere studies, reumatologen bewust gemaakt van het nut van het starten van vroege DMARD behandeling bij UA patiënten. Voor ACPA-positieve UA is aangetoond dat behandeling met MTX effectief en veilig is, hoewel met een beperkt effect en zonder fundamentele verandering van het ziekteproces. Voor ACPA-negatieve UA blijkt MTX niet de optimale therapie, maar is het nog onduidelijk welke andere strategie wel werkzaam is. Daarom is het belangrijk nieuw geïdiagnosticeerde UA patiënten deel te laten nemen aan klinische studies. De aanbevelingen voor het gebruik van MTX in de dagelijkse praktijk zoals gepresenteerd in dit proefschrift, zullen hopelijk leiden tot meer uniform gebruik van dit middel. De richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie zijn reeds geüpdatet en de aanbevelingen worden momenteel vertaald naar nationale richtlijnen in verschillende landen. Voor reumatologen blijft het een uitdaging om resultaten van onderzoek en bestaande richtlijnen te vertalen naar individuele behandelkeuzes. Het matrix model gepresenteerd in dit proefschrift, hoewel nog niet voldoende gevalideerd, kan helpen bij het inschatten van de kans op progressieve, of beter, niet-progressieve ziekte in termen van gewrichtsschade. Dit moet uiteindelijk onnodige kosten en toxiciteit geassocieerd met 'suboptimale behandelkeuzes' verminderen en tot een snelle effectieve onderdrukking van de ziekte leiden. Ongeacht de keuze van de behandeling wordt strikte controle van de ziekteactiviteit en sturen op remissie (tight-control) steeds meer toegepast in de klinische praktijk.

Wat remissie werkelijk behelst, zowel klinisch als biologisch, zal hopelijk duidelijk worden in de komende jaren. Zullen we in staat zijn een zogenaamde ‘masterswitch’ te vinden, een kritische immunologische gebeurtenis welke een point of no return in de inflammatoire cascade markeert, waarvóór een kans ligt om het ziekteproces te stoppen en waarna de ziekte chronisch wordt? Of een dergelijke gebeurtenis bestaat, en of met de juiste therapie het ontstekingsproces kan worden gestopt of zelfs teruggedraaid, valt nog te bezien.

Uiteindelijk, met vroege effectieve inductietherapieën in UA en intensieve streng gestuurde therapieën in RA, gericht op de individuele patiënt, zal het hopelijk haalbaar blijken om het eeuwenoude concept van RA als chronisch progressieve invaliderende ziekte te veranderen in het beeld van een acute ziekte die zo snel mogelijk tot stand gebracht of zelfs genezen kan worden.