

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/21766> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Broek, Marianne van den

Title: Treat to target in rheumatoid arthritis : opportunities and outcomes

Issue Date: 2013-09-24

Chapter 12

Nederlandse samenvatting



1 In dit proefschrift is een aantal middellange termijn resultaten en determinanten van
2 reumatoïde artritis, alsmede de mogelijkheid van het afbouwen van medicatie na het
3 bereiken van het behandeldoel van lage ziekteactiviteit besproken.

4
5 In hoofdstuk 1, de algemene inleiding, worden de prevalentie en klinische kenmerken
6 van reumatoïde artritis beschreven. Omdat patiënten met RA een verhoogd risico van
7 disfunctioneren hebben, vooral als risicofactoren voor een ongunstig ziekteverloop
8 zoals antilichamen tegen gecitrullineerde eiwitten (zogenaamde ACPA) aanwezig zijn,
9 is snelle onderdrukking van ziekteactiviteit belangrijk. Dit kan worden bereikt door
10 patiënten vroeg in het ziekteverloop te behandelen en de behandelstrategie aan te pas-
11 sen wanneer de reactie op medicatie onvoldoende is. Patiënten die behandeld worden
12 met biologische antireumatische geneesmiddelen vertonen vaak een goede klinische
13 respons en minimale gewrichtsschade. In de huidige aanbevelingen wordt geadviseerd
14 om pas nadat patiënten gefaald hebben op één of meer synthetische antireumatische
15 geneesmiddelen (zogenaamde synthetische DMARDs) te starten met biologische anti-
16 reumatische middelen, maar dit kan leiden tot suboptimale behandelresultaten. Daar-
17 naast is gebleken dat het instellen van een behandeldoel, regelmatige evaluatie van de
18 behandeling met een samengestelde score, zoals de disease activity score (DAS), en het
19 aanpassen of intensiveren van de behandeling wanneer het doel van de behandeling
20 niet is bereikt, leidt tot betere klinische en structurele resultaten.

21 22 23 **HET BEST COHORT**

24
25 De gegevens in de hoofdstukken 2-7 en in hoofdstuk 10 zijn afkomstig uit het BeSt co-
26 hort. In de BeSt studie werden 508 DMARD naïeve vroege RA patiënten opgenomen en
27 gevolgd gedurende 10 jaar. Na randomisatie in één van de vier behandelstrategiegroe-
28 pen (sequentiële monotherapie, step-up combinatietherapie, initiële combinatietherapie
29 met prednison of initiële combinatietherapie met infliximab), werden zij behandeld
30 volgens een dynamisch behandelprotocol gericht op lage ziekteactiviteit. De initiële
31 combinatietherapie groepen vertoonden een snellere verbetering van ziekteactiviteit
32 en functioneren, en minder schade aan de kleine gewrichten tot en met jaar 5 van
33 de studie. Hoewel de behandeling werd gestuurd op lage ziekteactiviteit, was 48% in
34 klinische remissie (DAS <1,6) in jaar 5. Het afbouwen van medicatie tot de onderhouds-
35 dosering zodra het behandeldoel bereikt was, was opgenomen in het oorspronkelijke
36 protocol. Vanaf jaar 3 konden deze patiënten, wanneer remissie gedurende ten minste 6
37 maanden was bereikt, ook hun laatste medicijn afbouwen, om medicatievrije remissie te
38 bereiken. Er werd aangetoond dat het langdurige stoppen van TNF-blokker infliximab,
39 een biologische DMARD, mogelijk was, zowel bij patiënten aanvankelijk behandeld met

1 infliximab als bij patiënten die met infliximab behandeld waren nadat zij onvoldoende
2 gereageerd hadden op andere behandelstappen. Medicatievrije remissie werd bereikt
3 bij 23% van de patiënten in de eerste 5 jaar.

4

5

6 **STRUCTURELE UITKOMSTEN EN DISFUNCTIONEREN**

7

8 *Schade aan de grote gewrichten*

9 In oudere cohorten leverde schade aan de grote gewrichten een belangrijke bijdrage
10 aan disfunctioneren in patiënten met RA. Schade aan de grote gewrichten ontstaat
11 meestal later in het ziekteproces dan schade aan de kleine gewrichten. Daarom is het
12 voorkomen van grote gewrichtsschade een belangrijk behandeldoel, dat mogelijk
13 bereikt kan worden door voldoende onderdrukking van de ziekteactiviteit. In het BeSt
14 cohort werden patiënten eerder behandeld dan in de oudere cohorten die over schade
15 aan de grote gewrichten gerapporteerd hebben en de ziekteactiviteit werd snel en ef-
16 fectief onderdrukt in de meerderheid van de patiënten. Het is niet bekend of, en hoeveel
17 schade aan de grote gewrichten optreedt in deze omstandigheden en of schade aan de
18 grote gewrichten nog steeds disfunctioneren veroorzaakt. Voor de kleine gewrichten
19 van handen en voeten is aangetoond dat plaatselijke zwelling en pijn geassocieerd is
20 met latere plaatselijke schade. In hoofdstuk 2 hebben we bekeken of plaatselijke zwel-
21 ling en pijn in de grote gewrichten in de eerste twee jaar van de behandeling, toen de
22 ziekteactiviteit het hoogst was, geassocieerd was met plaatselijke schade aan de grote
23 gewrichten na 8 jaar ziekteactiviteit gestuurd behandelen. We vonden ten minste mini-
24 male schade aan 1 groot gewricht (Larsen score ≥ 1) in 64% van de patiënten. Plaatselijke
25 zwelling gedurende de eerste twee jaar was geassocieerd met latere plaatselijke schade,
26 onafhankelijk van kenmerken van patiënten die bij start van behandeling aanwezig
27 waren, behandelstrategie en de ziekteactiviteit gedurende deze jaren. Het attributief
28 risico van plaatselijke zwelling was 8 tot 25 (afhankelijk van de duur van de zwelling)
29 per 100 gewrichten. De associatie tussen plaatselijke pijn en plaatselijke schade was
30 minder sterk. Schade aan de grote gewrichten vertoonde een zwakke, maar significante
31 correlatie met disfunctioneren. Aangezien het is aangetoond dat gewrichtsinjecties met
32 corticosteroiden in de MCP gewrichten geassocieerd zijn met minder erosies op de MRI,
33 zouden deze injecties in grote gewrichten een rol kunnen spelen in het voorkomen van
34 schade die volgt op zwelling en pijn aan deze gewrichten. Dit kan vooral van belang
35 zijn in patiënten met een verhoogd basisrisico van schade aan de grote gewrichten,
36 bijvoorbeeld ACPA en/of reumafactor positieve patiënten. Nader onderzoek waarin
37 gewrichten worden vergeleken die wel of niet behandeld zijn met gewrichtsinjecties
38 met corticosteroiden zou meer inzicht kunnen geven in de mogelijke voordelen op
39 structurele uitkomsten van deze injecties.

1

2 In de praktijk wordt radiologische schade aan de kleine gewrichten vaker geëvalueerd
3 dan schade aan de grote gewrichten, en de behandelstrategie wordt soms aangepast
4 vanwege toename van schade aan de kleine gewrichten ondanks voldoende onder-
5 drukking van de ziekteactiviteit. Eerder werd een associatie aangetoond tussen kleine
6 en grote gewrichtsschade, wat er op wijst dat deze beslissingen ook positieve gevolgen
7 kunnen hebben voor het voorkomen van grote gewrichtsschade. In hoofdstuk 3 werden
8 het patroon van grote gewrichtsschade en de associatie tussen schade aan de kleine
9 en grote gewrichten geëvalueerd. Ondanks geringe schade aan de grote gewrichten
10 met een mediane Larsen score van 1 (gelijk aan minimale schade aan 1 groot gewricht)
11 was er een significante associatie tussen schade aan de kleine en grote gewrichten na
12 8 jaar behandeling in het BeSt cohort. Het patroon van grote gewrichtsschade was
13 symmetrisch, wat correspondeert met het klinische patroon van betrokkenheid van de
14 gewrichten in RA patiënten. Ondanks vroege onderdrukking van de ziekteactiviteit was
15 het percentage patiënten met schade aan de grote gewrichten vergelijkbaar met het
16 percentage dat in oudere cohorten gerapporteerd werd, hoewel de hoeveelheid schade
17 kleiner was in het BeSt cohort. Frequente evaluatie van radiologische schade aan de
18 kleine gewrichten en aanpassingen van de behandeling wanneer de schade toeneemt
19 zou ook schade aan de grote gewrichten kunnen voorkomen.

20

21 *Snelle toename van radiologische schade*

22 Het is aangetoond dat initiële combinatietherapie leidt tot snellere onderdrukking
23 van ziekteactiviteit en remming van radiologische schade in de eerste jaren van de
24 behandeling, maar het heeft de mogelijke nadelen van een verhoogd risico op bij-
25 werkingen en, in het geval van biologische antireumatische middelen, hoge kosten.
26 Matrix modellen waarin kenmerken van de patiënt en de ziekte bij diagnose worden
27 gebruikt, werden ontworpen om het risico op ongewenste uitkomsten met verschil-
28 lende initiële therapieën te voorspellen. Deze voorspelmodellen gebruikten toename
29 van radiologische schade van ten minste 5 punten in het eerste jaar van de behandeling
30 (zogenaamd RRP) als uitkomst. Met de nieuwe medicatie en behandelstrategieën is de
31 toename van radiologische schade over de tijd echter niet meer lineair. Toename van
32 schade zou zo goed onderdrukt kunnen zijn dat patiënten de gevolgen van minimaal
33 beschadigde gewrichten niet meer voelen, en alleen beperkt zijn door ontstoken ge-
34 wrichten. Het was onbekend of RRP vooraf gaat aan significante schade in latere jaren en
35 geassocieerd is met disfunctioneren. In hoofdstuk 4 werden functioneren en toename
36 van radiologische schade gedurende 8 jaar behandeling vergeleken in patiënten met
37 en zonder RRP. Patiënten met RRP functioneerden slechter, maar hadden ook hogere
38 ziekteactiviteit gedurende 8 jaar. Na correctie voor ziekteactiviteit was het verschil in
39 functioneren kleiner dan het klinisch relevante verschil. Er was echter wel een klinisch

1 relevant verschil in functioneren tussen patiënten met ten minste 9,5 punt toename van
 2 schade in de kleine gewrichten in het eerste jaar, de top 10% patiënten met toename
 3 van schade, en de andere 90%, na correctie voor ziekteactiviteit. Patiënten met RRP had-
 4 den van jaar 1-8 een toename van schade die gelijk was aan het kleinst waarneembare
 5 verschil van 5 punten. De toename van schade van jaar 1-8 in de patiënten in de top 10%
 6 van toename van schade in jaar 1 was groter: 15,5 punt. In tegenstelling tot in oudere RA
 7 cohorten is het functioneren in het BeSt cohort over de tijd niet achteruit gegaan. We
 8 kunnen niet voorspellen of en wanneer na langer vervolgen het verschil in functioneren
 9 tussen patiënten met en zonder RRP wel klinisch relevant zal worden. Het afkappunt
 10 van 5 punten in het eerste jaar is mogelijk te laag en zou in plaats daarvan rond de 10
 11 punten moeten liggen.

14 REACTIE OP BEHANDELING

16 *Antilichamen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA)*

17 ACPA worden geassocieerd met zowel, bij patiënten met vroege artritis, een verhoogd
 18 risico van het ontwikkelen van RA en, bij patiënten met RA, een ernstiger ziektebeloop.
 19 ACPA positieve patiënten in oudere cohorten hadden hogere ziekteactiviteit, meer
 20 disfunctioneren en meer gewrichtsschade. Het is niet bekend of ACPA geassocieerd zijn
 21 met de reactie op behandeling gericht op lage ziekteactiviteit. In hoofdstuk 5 werd de
 22 associatie tussen ACPA en reactie op de behandeling geëvalueerd in het BeSt cohort.
 23 We vonden geen verschillen in klinische resultaten voor ACPA positieve patiënten in
 24 vergelijking met ACPA negatieve patiënten, behalve dat meer ACPA negatieve dan
 25 ACPA positieve patiënten in staat waren om medicatievrije remissie te bereiken en te
 26 behouden. Hoewel de ziekteactiviteit in gelijke mate werd onderdrukt in ACPA positieve
 27 en ACPA negatieve patiënten, was ACPA positiviteit als patiënten werden behandeld
 28 met initiële monotherapie geassocieerd met meer toename van radiologische schade in
 29 8 jaar. Deze resultaten geven aan dat ACPA positieve patiënten baat hebben bij initiële
 30 combinatietherapie. Het verschil in de associatie tussen veranderingen in ziekteactiviteit
 31 en gewrichtsschade suggereren dat sturen op nog lagere ziekteactiviteit (bijvoorbeeld
 32 remissie) bij ACPA positieve patiënten ook zou kunnen leiden tot betere resultaten. Ook
 33 kan het in het bijzonder de moeite waard zijn om toename van radiologische schade in
 34 ACPA positieve patiënten regelmatig te controleren en zo nodig de behandeling hier op
 35 aan te passen.

37 *Body mass index en reactie op behandeling*

38 Het is aangetoond dat patiënten met meer vetweefsel en dus een hoge BMI meer
 39 ontsteking vertonen. Het zou kunnen dat deze patiënten minder goed reageren op

1 ontstekingsremmende medicijnen dan patiënten met een normale BMI. Dit is inder-
2 daad aangetoond in RA patiënten behandeld met TNF-remmers, maar het verschil in
3 behandel­effect tussen patiënten met een hoge en een normale BMI is misschien niet
4 specifiek voor TNF-remmers. In hoofdstuk 6 onderzochten we de associatie tussen BMI
5 en reactie op de behandeling in alle behandel­groepen van het BeSt cohort. We zagen
6 dat patiënten met een hoge BMI een hoger risico hebben van onvoldoende reageren
7 op initiële combinatietherapie met ofwel TNF-remmer infliximab of met prednison. Bij
8 patiënten die behandeld werden met infliximab nadat zij op andere middelen gefaald
9 hadden vonden we vergelijkbare resultaten. Het feit dat er geen verhoogd risico op
10 onvoldoende respons op initiële monotherapie werd gevonden, kan verklaard worden
11 door het feit dat veel patiënten onvoldoende reageerden op deze strategie, waardoor
12 het moeilijker is om de rol van individuele risicofactoren te bestuderen. Onze hypothese
13 was dat de verminderde reactie op behandeling zou worden veroorzaakt door cytokines
14 geproduceerd door vetweefsel, maar we vonden geen tekenen en symptomen van ver-
15 hoogde ontsteking bij patiënten met een hoge BMI. In plaats daarvan hadden patiënten
16 met een hoge BMI hogere pijnscores en beoordeelden zij hun algemene gezondheid
17 slechter. Een eventueel verschil in pijnrespons tussen patiënten met hoge en normale
18 BMI, zoals eerder aangetoond in andere studies, kan tenminste een deel van het verschil
19 in reactie op behandeling verklaren. Dit is van belang voor de klinische praktijk, aan-
20 gezien een verandering van ontstekingsremmende medicatie niet nuttig zou zijn voor
21 patiënten die kennelijk hoge ziekteactiviteit hebben door pijn geassocieerd met hoge
22 BMI. Onze resultaten moeten worden bevestigd in een cohort dat ook gegevens over
23 cytokines beschikbaar heeft om deze hypothese verder te onderbouwen.

26 **STOPPEN VAN MEDICATIE**

28 *Infliximab*

29 Initiële combinatietherapie met infliximab resulteerde in eerdere verbetering van
30 ziekteactiviteit en functioneren en minder toename van radiologische schade in de
31 eerste jaren van de ziekte. Aangezien TNF-remmers hoge kosten met zich meebrengen
32 en geassocieerd zijn met een verhoogd risico van ernstige infecties, zou het goed zijn
33 wanneer deze kunnen worden gestopt als het behandel­doel bereikt is. Eerdere studies
34 hebben aangetoond dat dit inderdaad mogelijk is in sommige patiënten, maar in andere
35 patiënten neemt de ziekteactiviteit toe na het stoppen. Herstarten van de medicatie zou
36 kunnen leiden tot allergische reacties en het opnieuw bereiken van lage ziekteactiviteit
37 of remissie kan enige tijd duren, of misschien niet in alle patiënten gebeuren. In hoofd-
38 stuk 7 hebben we gekeken naar de mogelijkheid van stoppen van initiële en verlate be-
39 handeling met infliximab in de BeSt studie en naar voorspellers van succesvol stoppen.

1 Stoppen na het bereiken van lage ziekteactiviteit gedurende ten minste 6 maanden kon
2 in 45% van de patiënten die behandeld werden met infliximab. In 80% van de patiënten
3 bleef de ziekteactiviteit laag gedurende ten minste 1 jaar na stoppen. Na een mediane
4 follow-up duur van 7,2 jaar had 52% nog steeds lage ziekteactiviteit zonder infliximab te
5 herstarten. Deze resultaten zouden een overschatting van het succes van infliximab sta-
6 ken in de dagelijkse praktijk kunnen zijn, aangezien in de dagelijkse praktijk het gebruik
7 van TNF-remmers bijna beperkt is tot gebruik bij patiënten die eerder niet reageerden
8 op methotrexaat en ten minste één andere synthetische DMARD. Patiënten die in de
9 BeSt studie ‘verlaat infliximab’ ontvingen konden minder vaak stoppen met infliximab
10 dan patiënten die infliximab als eerste behandeling kregen en ze hadden vaker opvlam-
11 ming van de ziekteactiviteit na staken van infliximab, terwijl ze korter vervolgd werden
12 na stoppen.

13 Herstarters bereikten meestal opnieuw lage ziekteactiviteit en infusiereacties kwamen
14 niet vaker voor dan bij patiënten die voor het eerst met infliximab werden behandeld.
15 Roken, de aanwezigheid van ‘HLA shared epitope’ (SE) en een behandelduur van ten
16 minste 18 maanden waren voorspellend voor het opvlammen van ziekteactiviteit na het
17 staken van infliximab, ook nadat behandel timing aan het model werd toegevoegd. Hoe-
18 wel ACPA positiviteit geen onafhankelijke voorspeller was, leverde het vervangen van
19 SE met ACPA vergelijkbare resultaten op bij patiënten zonder risicofactoren, waardoor
20 het model bruikbaar werd voor de klinische praktijk. Het aantal patiënten dat na
21 een jaar nog steeds gestopt was, was iets hoger dan in eerdere studies. Dit kan worden
22 verklaard door de verschillen in de onderzochte patiënten: in de meeste andere studies
23 hadden patiënten een langere ziekteduur en de meeste hadden gefaald op eerdere
24 behandeling, terwijl in het BeSt cohort patiënten infliximab ook als initiële behandeling
25 konden krijgen. Een andere mogelijke verklaring is dat de patiënten in onze studie door
26 werden behandeld met methotrexaat na het staken van infliximab. In tegenstelling tot
27 de meeste patiënten buiten een klinische studie werden de patiënten in de BeSt studie
28 voor het starten van de behandeling geïnformeerd over het beleid om TNF-remmers te
29 stoppen zodra lage ziekteactiviteit was bereikt. Ongeacht of infliximab opnieuw gestart
30 moest worden na een opvlaming van de ziekteactiviteit, was toename van radiologi-
31 sche schade zeldzaam in het jaar na stoppen en het functioneren was stabiel in jaar 1
32 en 3 na stoppen. Er was echter een toename van disfunctioneren 5 jaar na stoppen van
33 infliximab in vergelijking met functioneren op het moment van stoppen in patiënten die
34 infliximab hadden herstart na een opvlaming van ziekteactiviteit. Dit kan echter ook
35 een weerspiegeling zijn van de selectie van patiënten met een ernstiger ziektebeeld,
36 in plaats van een effect van het stopzetten en herintroduceren van infliximab. Over het
37 geheel genomen is het staken van TNF-remmers veilig en het heeft goede korte termijn
38 resultaten, dus het kan worden geprobeerd, met name in niet-rokende, ACPA negatieve
39 patiënten die snel op de behandeling hebben gereageerd.

1 *Biologische anti-reumatische middelen*

2 In hoofdstuk 8 hebben we een aantal studies beschreven die in het protocol staken van
3 biologische middelen nadat het behandeldoel van lage ziekteactiviteit of remissie be-
4 reikt was, hadden opgenomen. Verlies van remissie of lage ziekteactiviteit na staken van
5 biologische middelen werd bij 3% tot iets meer dan 50% van de patiënten gerapporteerd
6 tijdens een follow-up duur variërend van 3 maanden tot meer dan 7 jaar. Op groepsni-
7 veau was er geen significante toename van gewrichtsschade in het jaar na stoppen. Eén
8 studie vond een klinisch relevant verschil in functioneren tussen patiënten die in het
9 eerste jaar een opvlamming van ziekteactiviteit hadden na stoppen en patiënten die dat
10 niet hadden, maar drie andere studies vonden geen verslechtering van functioneren.
11 Herbehandeling was succesvol in 75 tot 100 % van de patiënten. Milde infusiereacties
12 kwamen voor in een aantal patiënten, maar dit aantal was niet hoger dan tijdens de
13 eerste behandeling. In één studie werden antilichamen tegen medicatie bepaald en ge-
14 vonden in 10% van de patiënten, vergeleken met geen van de patiënten die niet waren
15 gestopt met biologische middelen, maar er werden geen klinische gevolgen van deze
16 antilichamen gerapporteerd. De huidige richtlijnen voor de behandeling van patiënten
17 met RA suggereren dat bij sommige patiënten biologische middelen kunnen worden
18 stopgezet, maar geven geen evidence based advies over wanneer en in welke patiënten.
19 De beschreven studies laten zien dat (tijdelijke) stopzetting mogelijk is in ten minste
20 50% van de patiënten. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd na het sta-
21 ken van de behandeling, zodat de behandeling kan worden hervat als de ziekteactiviteit
22 toeneemt, en/of bij toename van gewrichtsschade. Patiënten met langdurige ziekte en
23 patiënten buiten klinische studies waarin staken van medicatie aangekondigd was en
24 onderdeel van het behandelprotocol, zouden in het bijzonder terughoudend kunnen
25 zijn om hun biologische middel te staken, als dit effectief was in het verlagen van hun
26 ziekteactiviteit, soms voor het eerst sinds hun diagnose. Lage verwachtingen van succes
27 kunnen invloed hebben op de resultaten na staken van de behandeling. Dit kan met
28 name relevant zijn in landen waar biologische middelen alleen kunnen worden gegeven
29 aan patiënten die niet op synthetische DMARDs hebben gereageerd. Verwachtingsma-
30 nagement kan daarom een belangrijke rol spelen in de strategieën voor behandeling en
31 staken van medicatie.

32

33 *Medicatievrije remissie*

34 In hoofdstuk 9 geven we een overzicht van recente studies die beëindiging van de
35 laatste DMARD bij patiënten die in remissie zijn beschrijven: drie klinische studies en
36 twee cohort studies. Tussen de 10 en 23% van de patiënten was in staat om alle DMARDs
37 te staken, met lagere percentages in de cohort studies dan in de klinische studies.
38 Ongeveer 45% van de patiënten moest medicatie na een opvlamming van ziekteacti-
39 viteit opnieuw starten, maar functioneren en toename van radiologische schade was

1 in deze patiënten hetzelfde als in patiënten met aanhoudende medicatievrije remissie.
2 Eén van de twee studies waarin dit gerapporteerd is vond wel hogere ziekteactiviteit
3 in herstarters, maar in de DAS-gestuurde BeSt studie behaalde de meerderheid van
4 de patiënten weer remissie of op zijn minst lage ziekteactiviteit kort na herintroductie
5 van hun DMARD. RF, ACPA en SE negativiteit en korte symptoomduur voor start van
6 de behandeling waren onafhankelijke voorspellers van succesvol staken van medicatie.
7 Omdat staken en herintroductie van DMARDs goede klinische en structurele resultaten
8 oplevert op de korte termijn, betekent het feit dat patiënten met deze risicofactoren va-
9 ker moeten herstarten na het bereiken van medicatievrije remissie niet dat het stoppen
10 niet kan worden geprobeerd. De voordelen van een periode zonder medicijnen kunnen
11 opwegen tegen de mogelijke nadelen van een opvlamming van ziekteactiviteit. Verder
12 onderzoek moet uitwijzen of verbeteringen in behandelstrategieën, zoals nog eerder in
13 het ziekteverloop beginnen met de behandeling en initiële combinatietherapie, kun-
14 nen leiden tot nog hogere medicatievrije remissie percentages met goede klinische en
15 structurele resultaten op de lange termijn.

16 17 18 **GEZONDHEIDSGERELATEERDE KWALITEIT VAN LEVEN** 19

20 Het is aangetoond dat gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven verbetert met de
21 behandeling van RA. De huidige richtlijnen adviseren om de behandeling te sturen
22 op remissie danwel lage ziekteactiviteit. Het is onbekend of remissie geassocieerd is
23 met betere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven dan lage ziekteactiviteit. In
24 hoofdstuk 10 vonden we dat patiënten die in remissie waren inderdaad betere kwaliteit
25 van leven hadden dan patiënten met lage ziekteactiviteit en dat een toename van de
26 DAS gepaard ging met een verslechtering van kwaliteit van leven, ongeacht de vorige
27 DAS. Patiënten die al lage ziekteactiviteit hadden en remissie bereikten, vertoonden een
28 verbetering van hun kwaliteit van leven ten opzichte van patiënten die in lage ziekteac-
29 tiviteit bleven. Deze bevindingen suggereren dat remissie naast met beter functioneren
30 en minder toename van radiologische schade, ook geassocieerd is met betere kwaliteit
31 van leven. Het zou echter ook zo kunnen zijn dat er patiëntkenmerken zijn die ervoor
32 zorgen dat sommige patiënten remissie bereiken waar andere lage ziekteactiviteit be-
33 houden, waar we geen rekening mee hebben kunnen houden in onze analyses. Verder
34 onderzoek moet uitwijzen of het bereiken van remissie inderdaad een verbetering van
35 kwaliteit van leven *veroorzaakt*.

1 UITDAGINGEN VOOR DE TOEKOMST

2

3 Op groepsniveau hebben de introductie van vroege behandeling, combinatietherapie
4 en behandeling met een vooraf bepaald behandelgoal geleid tot een aanzienlijke
5 verbetering van de korte en middellange termijn uitkomsten van patiënten met reu-
6 matoïde artritis. Dit proefschrift heeft echter aangetoond dat er nog steeds ruimte voor
7 verbetering en toekomstig onderzoek is op een aantal gebieden in de behandeling van
8 vroege RA.

9 Er is nog steeds een relatief groot aantal patiënten met grote gewrichtsschade, wat
10 onomkeerbaar disfunctioneren kan veroorzaken, hoewel de mate van schade minder is
11 dan bij oudere cohorten na een vergelijkbare follow-up periode. Aangezien plaatselijke
12 synovitis geassocieerd is met latere plaatselijke schade, kan onderzoek gericht op de rol
13 van de lokale behandeling in grote gewrichtsschade een nieuwe therapeutische optie
14 bieden om grote gewrichtsschade te voorkomen. Ten tweede moet onderzoek zich
15 richten op die patiënten die aanzienlijke toename van radiologische schade hebben in
16 het eerste jaar van de behandeling (snelle radiologische progressie, of RRP), ondanks
17 behandeling gericht op het bereiken van lage ziekteactiviteit. Het feit dat het al aan-
18 wezig zijn van radiologische schade als de diagnose gesteld wordt, geassocieerd is met
19 RRP zou er op kunnen wijzen dat de behandeling al eerder in het ziekteverloop moet
20 worden gestart bij deze patiënten. De nieuwe RA criteria kunnen worden gebruikt om
21 patiënten voor klinische onderzoeken te selecteren om de voordelen van het eerder
22 starten van de behandeling in deze subpopulatie te evalueren. Aan de andere kant zou de
23 aanwezigheid van gewrichtsschade vóór aanvang van de behandeling ook een marker
24 kunnen zijn voor het hebben van risicofactoren voor verdere gewrichtsschade. In dat
25 geval zouden deze patiënten baat hebben bij het instellen van een strikter behandel-
26 doel. Dit wordt ook gesuggereerd door het feit dat de aanwezigheid van ACPA, een van
27 de risicofactoren voor RRP, is geassocieerd met meer toename van gewrichtsschade per
28 punt van de DAS. Meer onderzoek is nodig om de hypothese dat een strikter behan-
29 deldoel gunstig is voor deze hoog risico patiënten, en mogelijk voor alle RA patiënten,
30 te ondersteunen, zoals wordt gesuggereerd in de EULAR richtlijnen. Intuïtief zou het
31 uiteindelijke doel van de behandeling remissie in alle RA patiënten zijn, maar het is nooit
32 bewezen dat behandeling *gericht op* remissie zal leiden tot betere klinische, structurele
33 en patiënt gerapporteerde uitkomsten bij alle patiënten dan behandeling gericht op
34 lage ziekteactiviteit. Onnodige aanpassingen van de behandeling en het gebruik van te
35 veel antireumatische geneesmiddelen kunnen de keerzijde van een dergelijke remissie
36 gerichte behandelstrategie zijn, met hoge kosten, mogelijke bijwerkingen, onvervulde
37 verwachtingen en uiteindelijk slechtere resultaten. Een gerandomiseerde trial ter ver-
38 gelijking van het streven naar lage ziekteactiviteit en remissie, met blok randomisatie
39 voor autoantilichaamstatus, zodat een gestratificeerde analyse kan worden verricht, kan

1 antwoord geven op de vraag of het streven naar remissie inderdaad superieur is aan het
2 streven naar lage ziekteactiviteit.

3

4

5 **CONCLUSIE**

6

7 Dit proefschrift toont aan dat aanhoudend lage ziekteactiviteit gestuurd behandelen
8 mogelijk is en leidt tot het behoud van goed functioneren in de meerderheid van de
9 patiënten gedurende 8 jaar follow-up. Patiënten met schade aan de grote gewrichten
10 en/of snelle toename van radiologische schade hadden iets hogere ziekteactiviteit ge-
11 durende 8 jaar follow-up dan patiënten die dat niet hadden. Dit geeft aan dat adequate
12 ziektebestrijding een belangrijke rol speelt bij het behoud van functioneren. Een manier
13 om dit te bereiken is om vroeg in het ziektebeloop met combinatietherapie te starten.

14 De potentiële nadelen; een verhoogd risico op bijwerkingen en hoge kosten, kunnen
15 worden geminimaliseerd door medicatie af te bouwen zodra het behandeldoel bereikt
16 is gedurende een periode van ongeveer 6 maanden. Met behulp van bekende voor-
17 spellers van het ziekteverloop en reactie op medicatie en het zoeken naar nieuwe (bio)
18 markers, kan de behandeling verder worden aangepast om te voorkomen dat effectieve
19 behandeling wordt onthouden totdat andere strategieën zonder succes geprobeerd
20 zijn, en anderzijds overbehandeling te voorkomen. Een andere belangrijke stap in de
21 richting van het personaliseren van de behandeling van RA is het verder ontrafelen van
22 de pathogenese van ACPA positieve en ACPA negatieve ziekte. Het zou kunnen dat deze
23 verschillend is, en dat ACPA positieve en ACPA negatieve ziekte daarom verschillende
24 behandelstrategieën vereisen, zoals wordt gesuggereerd door het verschil in gewrichts-
25 schade bij ACPA positieve patiënten die aanvankelijk werden behandeld met monothe-
26 rapie. Uiteindelijk moet vroege gepersonaliseerde behandeling met een vooraf vastge-
27 steld behandeldoel leiden tot snelle onderdrukking van ziekteactiviteit, zodat daarna
28 medicatie kan worden afgebouwd, terwijl goed functioneren en gewrichtskwaliteit
29 behouden blijven in alle RA patiënten.

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

