



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Worldwide treatment opportunities of rheumatoid arthritis

Bergstra, S.A.

Citation

Bergstra, S. A. (2018, September 4). *Worldwide treatment opportunities of rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/64997>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/64997>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/64997> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bergstra, S.A.

Title: Worldwide treatment opportunities of rheumatoid arthritis

Issue Date: 2018-09-04

CHAPTER 11

Nederlandse Samenvatting

SAMENVATTING

Het doel van dit proefschrift was het onderzoeken van manieren om de behandelstrategieën en de keuze van behandelingen voor individuele patiënten met reumatoïde artritis (RA) te optimaliseren, en dit te implementeren in een wereldwijde context. Hoewel er grote vooruitgang is geboekt bij de behandeling van RA, is het nog steeds onduidelijk welke behandeling de beste keuze is voor iedere individuele patiënt. Dit kan zowel leiden tot onderbehandeling, met als mogelijk gevolg het onnodig voortduren van symptomen en het optreden van onherstelbare gewrichtsschade, als tot overbehandeling, wat kan leiden tot (ernstige) bijwerkingen. Zowel over- als onderbehandeling kunnen de ziektelast van RA vergroten, zowel voor patiënten als voor de maatschappij.

In klinische trials en in de dagelijkse praktijk lijkt er een ontwikkeling gaande te zijn richting vroegere behandeling met hogere medicatiedoseringen en steeds strengere behandeldoelen, waaronder steeds strengere definities van remissie. In het eerste deel van dit proefschrift is onderzoek gedaan naar enkele van deze ontwikkelingen en hun effect op de ziekte RA. Bovendien is onderzocht of er verschillen zijn in medicatiegebruik en de reactie op die medicatie bij mannen en vrouwen.

In verschillende landen wereldwijd kan de toegang tot getrainde artsen, adequate behandeling, het vroeg stellen van de diagnose en het behandelen volgens het treat-to-target principe van RA patiënten zeer lastig zijn. Het identificeren van factoren die bijdragen aan verschillen tussen landen in toegang tot behandeling en zorg en aan verschillen in klinische uitkomsten kan een eerste stap zijn tot verbetering. Dit wordt behandeld in deel 2 van dit proefschrift.

Deel 1: het optimaliseren van de huidige behandeling van RA

Veel van de hoofdstukken in dit proefschrift zijn gebaseerd op de METEOR database. Dit is een internationale, observationele database waarin data uit de dagelijkse klinische praktijk wordt opgeslagen over patiëntkenmerken, ziekteactiviteit, fysiek functioneren en medicatie van RA patiënten. **Hoofdstuk 2** geeft een uitgebreide introductie over de METEOR database en beschrijft de ontwikkeling, onderzoeksmogelijkheden en toekomstperspectieven van de database. Data worden aan METEOR toegevoegd door middel van een gratis online tool, of door middel van een directe upload vanuit bestaande patiëntregistratiesystemen in verschillende ziekenhuizen wereldwijd. Sinds de start van METEOR in 2006 is de database sterk gegroeid. Het bevat nu informatie over meer dan 37.000 patiënten en meer dan 190.000 visites. De database biedt daardoor de unieke mogelijkheid om onderzoek te doen naar de dagelijkse klinische praktijk en om onderzoek te doen naar verschillen tussen landen in een wereldwijde setting. Dit kan belangrijke

informatie opleveren over de ziekte en zijn behandeling in verschillende landen en in verschillende klinische omgevingen.

Methotrexaat wordt algemeen aanbevolen als het eerste medicijn in de behandeling van nieuw gediagnosticeerde RA patiënten, zowel als monotherapie als in combinatie met andere reumamedicatie. De huidige aanbevelingen zijn om methotrexaat te starten met 15 mg per week oraal en dit op te bouwen naar 25-30 mg per week of de hoogste getolereerde dosering. Er bestaan echter geen aanbevelingen betreffende de dosering van methotrexaat in combinatie met andere reumamedicatie. Wij veronderstelden dat er weinig extra voordeel zou zijn van een hoge versus een lage methotrexaat dosering binnen de eerste 6 maanden na start van de behandeling, als methotrexaat in combinatie zou worden gegeven met andere zeer effectieve medicatie, zoals csDMARDs, glucocorticoiden of bDMARDs.

In **hoofdstuk 3** hebben we een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd, waarbij we hebben gezocht naar alle studies waarin de korte termijneffecten van methotrexaat, in monotherapie of in combinatie therapie, zijn onderzocht in DMARD naïeve patiënten. We vonden 31 studies en bekeken de resultaten per behandelgroep: methotrexaat monotherapie, combinatie therapie met glucocorticoiden en combinatietherapie met een bDMARD. Om verschillende uitkomstmaten met elkaar te kunnen vergelijken werden effect sizes berekend. De hoofdresultaten van de studie waren de DAS of DAS28, BSE of CRP en de HAQ. We hebben een meta-regressie uitgevoerd om onze hypothese te testen en vonden geen bewijs voor een beter behandelresultaat van een hogere dosering methotrexaat op de korte termijn, zowel in monotherapie als in combinatie met glucocorticoiden of bDMARDs.

Vervolgens hebben we in **hoofdstuk 4** dezelfde vraagstelling onderzocht in de METEOR database, gebruikmakend van data uit de dagelijkse klinische praktijk. We selecteerden data van nieuw gediagnosticeerde patiënten met een symptoomduur korter dan 5 jaar, die startten met methotrexaat en een follow-up visite hadden binnen 3 tot 6 maanden, zonder dat het type medicatie veranderde.

In tegenstelling tot in **hoofdstuk 3**, waarin we uitkomsten van klinische trials bekeken, waren er amper patiënten die in de dagelijkse praktijk startten met een bDMARD. Er was echter wel een groep patiënten die een behandeling startte met een combinatie van csDMARDs. Omdat we te maken hadden met observationele data, is het mogelijk dat ‘confounding by indication’ een rol speelde. Dit betekent dat baseline patiënt- of ziektekenmerken van invloed kunnen zijn op de keuze van de reumatoloog voor een hoge of een lage methotrexaat dosering. Daarom hebben we een propensity score berekend en die gebruikt om de analyses te corrigeren voor confounding by indication. **Hoofdstuk 4** laat vergelijkbare resultaten zien als **hoofdstuk 3**. We vonden op de korte termijn geen klinisch voordeel van een hoge versus een lage methotrexatdosering, zowel bij methotrexaat

monotherapie als bij combinatietherapie met andere csDMARDs of glucocorticoïden.

Er wordt gedacht dat mannen met RA een ander fenotype hebben dan vrouwen met RA, gekenmerkt door een latere leeftijd van optreden van symptomen en een hoger percentage autoantistof positieve patiënten. Bovendien hebben verschillende studies laten zien dat mannen vaker lage ziekteactiviteit of remissie behalen en ook een beter fysiek functioneren hebben. Deze verschillen suggereren dat mannen en vrouwen met RA wellicht ook anders behandeld zouden moeten worden. Daarom hebben we in **hoofdstuk 5** in de METEOR database onderzocht of mannen en vrouwen in de dagelijkse praktijk anders behandeld worden en of ze verschillend reageren op verschillende behandelingen. We hebben van nieuw gediagnosticeerde RA patiënten met een symptoomduur korter dan 5 jaar uit de METEOR database alle follow-up visites geselecteerd totdat patiënten voor het eerst van medicatie veranderden. We vonden dat mannen en vrouwen inderdaad een andere behandeling kregen: vrouwen startten hun behandeling vaker met hydroxychloroquine, als monotherapie of in combinatie met methotrexaat of een glucocorticoïd, terwijl mannen hun behandeling vaker met methotrexaat en/of sulfasalazine startten. Vrouwen veranderden eerder van medicatie dan mannen, maar na het corrigeren voor verschillende mogelijke confounders was de kans om van medicatie te veranderen voor vrouwen niet hoger dan voor mannen. Over het algemeen waren er geen klinisch relevante verschillen in respons op behandeling tussen mannen en vrouwen. Een subanalyse per DMARD-groep liet zien dat mannen alleen een iets betere respons hadden op csDMARD monotherapie, maar dat verschil was klinisch verwaarloosbaar.

Hoewel methotrexaat zeer effectief kan zijn in het verlagen van de ziekteactiviteit, bereikt 50 tot 70% van de vroege RA patiënten geen lage ziekteactiviteit na 3 tot 6 maanden behandeling met methotrexaat monotherapie, in doseringen van 20 tot 25 mg per week. Eerdere studies hebben laten zien dat combinatie therapie met glucocorticoïden of bDMARDs effectiever is dan methotrexaat monotherapie: meer patiënten bereikten lage ziekteactiviteit of zelfs remissie door middel van combinatietherapie. Het is echter onbekend of patiënten met een vroege goede respons op combinatietherapie ook betere langetermijntkomsten hebben dan patiënten met een vroege goede respons op methotrexaat monotherapie. Daarom hebben we in **hoofdstuk 6** data uit de BeSt studie gebruikt om te onderzoeken of er verschillen zijn in klinische of radiologische uitkomsten voor RA patiënten die gedurende 10 jaar continue in lage ziekteactiviteit bleven, na initiële behandeling met 1) methotrexaat monotherapie of initiële combinatie therapie met 2) methotrexaat, sulfasalazine en prednison of met 3) methotrexaat en infliximab. We selecteerden patiënten die vanaf 6 maanden tot 10 jaar follow-up continue in lage ziekteactiviteit waren. Volgens het protocol van de studie mochten patiënten dan één keer hun medicatiedosering ophogen op 3 maanden. Vanaf 6 maanden werd de medicatie

afgebouwd. Patiënten die gestart waren met combinatietherapie bouwden af naar monotherapie en patiënten die gestart waren met methotrexaat monotherapie bouwden de dosering af. Vanaf 2 jaar was het mogelijk om af te bouwen naar medicatievrije remissie.

We vergeleken verschillen tussen groepen over tijd en vonden dat patiënten die in lage ziekteactiviteit bleven vergelijkbare lange termijn uitkomsten hadden, onafhankelijk van welke initiële therapie zij kregen. Alleen het percentage patiënten in medicatievrije remissie was hoger in de methotrexaat monotherapie groep. Patiënten die hun behandeling startten met combinatie therapie inclusief prednison of infliximab, en vervolgens afbouwden naar sulfasalazine of methotrexaat monotherapie, bereikten echter wel vaker vroege en langdurige lage ziekteactiviteit dan patiënten die hun behandeling startten met methotrexaat monotherapie. Dus zolang we nog niet kunnen voorspellen welke patiënten een langdurig goede respons zullen bereiken na behandeling met methotrexaat monotherapie, lijkt combinatietherapie een betere keuze.

Eén van de belangrijkste doelen van de behandeling van RA is het bereiken of het behouden van een goed fysiek functioneren. Om dit te bereiken is het internationaal aanbevolen om een treat-to-target benadering te gebruiken. Hierbij moet op zijn minst gestreefd worden naar lage ziekteactiviteit, maar bij voorkeur naar remissie. Voorgaand onderzoek heeft laten zien dat een daling in DAS geassocieerd is met een verbetering in fysiek functioneren; zelfs na een lange ziekteduur en zelfs als de DAS al laag is. Desalniettemin hoeft het intensiveren van behandeling niet altijd te resulteren in en verbeterd fysiek functioneren. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij patiënten die al in lage ziekteactiviteit zijn. Bovendien kan het intensiveren van een behandeling mogelijk gepaard gaan met het optreden van bijwerkingen en een toename van kosten.

Daarom hebben we in **hoofdstuk 7** onderzocht of het streven naar remissie – en het daarbij aanpassen of intensiveren van de behandeling – zorgt voor een klinisch relevante verbetering in het fysiek functioneren van patiënten die al in lage ziekteactiviteit zijn. We hebben alle visites van de IMPROVED studie geselecteerd waarin patiënten in lage ziekteactiviteit waren. Omdat deze patiënten behandeld waren volgens een treat-to-target strategie met als doel remissie, zouden volgens het protocol al deze patiënten een intensivering van de behandeling moeten hebben gehad. Tijdens de studie hebben artsen zich echter niet altijd aan het protocol gehouden, waardoor de behandeling niet altijd werd aangepast als patiënten in lage ziekteactiviteit waren. Hierdoor konden wij het effect van het intensiveren van de behandeling op de verandering in HAQ onderzoeken, onafhankelijk van de verandering in DAS.

We vonden dat het intensiveren van de behandeling in RA of UA patiënten in lage ziekteactiviteit resulteerde in een statistisch significante verbetering in de verandering van HAQ over tijd, maar het effect was te klein om klinisch relevant te zijn en nam zelfs verder

af naarmate de tijd in follow-up toenam. Dit suggereert dat het voldoende kan zijn om te accepteren dat een patiënt lage ziekteactiviteit heeft behaald en dat het niet altijd nodig is om de behandeling te blijven intensiveren om remissie te bereiken, vooral als patiënten al langer gevolgd worden.

Deel 2: wereldwijde verschillen in RA

Voorgaande studies hebben laten zien dat binnen Europa een lager welzijnsniveau is geassocieerd met een hogere ziekteactiviteit. Eén van de factoren die daarin een belangrijke rol zou kunnen spelen is de toegang tot bDMARDs, die beperkt kan worden door hoge kosten en/of strikte voorschrijfgeregels. Daarom hebben we in **hoofdstuk 8** het gebruik van bDMARDs in de dagelijkse klinische praktijk onderzocht in verschillende landen wereldwijd en we hebben bekeken of de sociaaleconomische status van een land is geassocieerd met klinische uitkomsten en het gebruik van bDMARDs. Verder hebben we bekeken of het gebruik van bDMARDs in een land is geassocieerd met voorschrijf en vergoedingsregels en de toegang tot medicatie.

Uit de METEOR database werden data over ziekteactiviteit en medicatiegebruik van landen met minimaal 100 patiënten en beschikbare follow-up visites geselecteerd. Een vragenlijst werd gestuurd naar minimaal 2 reumatologen van de geselecteerde landen over medicatieprijzen, toegang tot behandeling en vergoedings- en voorschrijfgeregels en data over de sociaaleconomische status van de verschillende landen werd verzameld via websites. Om de associaties op landsniveau tussen de verschillende variabelen te beoordelen werden univariabele lineaire regressie analyses uitgevoerd.

In totaal werden er 20.379 patiënten geïnccludeerd uit 12 verschillende landen. We vonden verschillen in de betaalbaarheid van reumamedicatie in de verschillende landen, waarbij prijzen voor bDMARDs in het duurste land (USA) 5.9 keer zo hoog waren als in Frankrijk (met de laagste prijs voor bDMARDs). Bovendien vonden we dat een lagere sociaaleconomische status was geassocieerd met een lagere ziekteactiviteit en minder gebruik van bDMARDs. Verder was het gebruik van bDMARDs geassocieerd met de striktheid van vergoedings- en voorschrijfgeregels en de betaalbaarheid van bDMARDs, zoals gedefinieerd in deze studie.

Het is aantrekkelijk om er vanuit te gaan dat meer gebruik van bDMARDs zal leiden tot een lagere gemiddelde DAS28 in een land en dat een laag BBP kan voorkomen dat voldoende patiënten toegang hebben tot een bDMARD. De realiteit is echter complexer. Wij vonden 'slechts' 2.8% meer patiënten in DAS28-remissie voor iedere 10% toename in patiënten die een bDMARD gebruikte. Als we er vanuit gaan dat bDMARDs een positief effect hebben op de effectiviteit van de behandeling van RA, lijkt dit effect redelijk beperkt. In tegenstelling tot onze verwachting vonden we geen associatie tussen de verschillende indicatoren van sociaaleconomische status en de HAQ. Dit zou veroorzaakt kunnen zijn door outliers, of door culturele verschillen in de manier waarop patiënten hun fysiek functioneren

rapporteren. Samenvattend wijzen deze bevindingen op ongelijkheid in optimale (toegang tot) zorg voor RA tussen de verschillende landen wereldwijd.

De pathogenese van RA is complex en zowel genetische als externe risicofactoren zijn betrokken. Niet alleen hebben externe risicofactoren een verschillende prevalentie in verschillende regio's, ook genetische risicofactoren verschillen in verschillende delen van de wereld. Het is echter onbekend of het fenotype van RA ook wereldwijd verschilt. Daarom hebben we in **hoofdstuk 9** de verdeling van gewrichtsontstekingen in patiënten met recent gediagnosticeerde RA vergeleken in vier populaties (Mexicaans, Nederlands, Indiaas en Zuid-Afrikaans) met data uit de dagelijkse klinische praktijk. Daarnaast hebben we de verdeling van betrokken gewrichten in autoantistof positieve en negatieve RA patiënten uit Nederland en India vergeleken. Data werden geselecteerd uit METEOR en uit het Leiden Early Arthritis Clinic cohort. Patiënten voldeden aan de ACR/EULAR 2010 classificatie criteria en werden gematcht op symptoomduur. Op die manier wilden we voorkomen dat een langere ziekteduur invloed zou hebben op het aantal betrokken gewrichten.

Zowel in Nederland als in India was de verdeling van betrokken gewrichten gelijk voor autoantistof positieve en negatieve patiënten. Tussen de verschillende landen was er echter wel een verschil in de verdeling van gezwollen gewrichten. Er was meer synovitis van de knieën in Mexico, Zuid-Afrika en India vergeleken met Nederland (37%, 36%, 30% en 13%) en meer synovitis van de ellebogen (29%, 23%, 7% en 7%) en schouders (21%, 11%, 0% en 1%) in Mexico en Zuid-Afrika vergeleken met India en Nederland. De betrokkenheid van de gewrichten in de voeten kon alleen worden vergeleken in India en Nederland en was minder vaak gerapporteerd in India dan in Nederland.

Omdat de betrokkenheid van gewrichten onderdeel is van de 2010 classificatie criteria is er een bepaalde mate van cirkelredenering tussen dit inclusie criterium en het aantal betrokken gewrichten. Daarom is er een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd waarbij we de analyses hebben herhaald bij patiënten met een diagnose van RA volgens de reumatoloog, waarbij de patiënten dus niet aan de classificatie criteria hoeven te voldoen. Deze analyse liet een gelijke verdeling van de gewrichten zijn als de hoofdanalyse, met alleen een iets hoger aantal betrokken gewrichten.

Deze resultaten suggereren dat de verdeling van betrokken gewrichten ten tijde van de diagnose van RA verschilt tussen landen, maar niet tussen autoantistof positieve en negatieve RA patiënten. Verder onderzoek is nodig om te onderzoeken of deze verschillen cultureel en/of pathogeen zijn.

APPENDIX