



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Juvenile Idiopathic Arthritis: Towards Improving Clinical Care

Hissink Muller, P.

Citation

Hissink Muller, P. (2019, October 31). *Juvenile Idiopathic Arthritis: Towards Improving Clinical Care*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/80001>

Version: 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/1887/80001>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/80001> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Hissink Muller, P.

Title: Juvenile Idiopathic Arthritis: Towards Improving Clinical Care

Issue Date: 2019-10-31

Samenvatting Nederlands

In dit proefschrift staat naast de pathogenese met name de behandeling van JIA centraal. In deel 1 over pathogenese worden, naast recente ontwikkelingen, 2 pilot studies besproken, te weten de aanwezigheid van anti-carP antistoffen in sera van JIA patiënten en de rol van het microbiome in JIA.

Vervolgens worden de resultaten van het BeSt for Kids onderzoek toegelicht in het 2^{de} en klinische deel.

Hoofdstuk 2 beschrijft in vogelvlucht ontwikkelingen van oligo en polyarticulaire JIA op het gebied van oa pathogenese en behandeling. De pathogenese wordt bepaald door een samenspel van factoren, waarvan de belangrijkste lijken: genetische aanleg, omgevingsfactoren, uitlokkende infecties en hormonale factoren. Een expanderende hoeveelheid behandelopties is beschikbaar geworden de laatste 20 jaar, waarvan de biologicals de belangrijkste groep is. Conclusie is dat het de grootste uitdaging is om de juiste JIA patiënt te behandelen op het juiste moment met het juiste medicijn.

Hoofdstuk 3

In hoofdstuk 3 wordt een studie beschreven, die onderzoekt of anti-CarP antistoffen aanwezig zijn in sera van JIA patiënten. Bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) is de aanwezigheid van anti-CarP antistoffen geassocieerd met een slechte prognose, onafhankelijk van anti-CCP/ACPA (antiCyclic citrullinated protein) of reumafactor. Serum van 234 JIA patiënten uit 3 verschillende cohorten werd onderzocht op de aanwezigheid van anti-CarP antistoffen. Anti-CarP antistoffen werden vaker aangetoond in serum van JIA patiënten (8-13%) dan in serum van gezonde controles (3-5%). Ongeveer in de helft van de anti CarP positieve gevallen was ook of RF of ACPA positief. In ACPA en RF-negatieve JIA patiënten werden ook anti-CarP antistoffen gevonden. De precieze prognostische waarde van anti-CarP in JIA moet nog nader bepaald worden.

Hoofdstuk 4

In de pilotstudie beschreven in hoofdstuk 4 is gekeken naar de samenstelling van het darm-microbiome bij kinderen met JIA vergeleken met gezonde controles. Met de zogenaamde IS-Pro techniek kan moleculaire detectie plaatsvinden op basis van de zogenaamde 16S rDNA regio, die karakteristiek is per micro-organisme. Op basis van een specifieke analyse, genaamd PLS-DA (Partial Least Squares Discriminant Analysis) konden de darm microbiota-profielen van 8 JIA patiënten onderscheiden worden van 22 gezonde controles, op basis van verschillen in het phylum Bacteroidetes. Phylum Bacteroidetes speelt een voorname rol in het gezonde microbiome. Meer studies zijn nodig om de rol van het microbiome in het ontstaan van JIA te ontrafelen.

Hoofdstuk 5

Hoofdstuk 5 behandelt de resultaten van de BeSt for Kids studie hetgeen de basis vormt van dit proefschrift. In deze enkel blinde, gerandomiseerde, multicenter treat-to-target (T2T) strategie studie worden 3 behandelstrategieën vergeleken qua effectiviteit en veiligheid bij kinderen met recent ontstane JIA. De behandelarmen zijn: 1) In het begin sequentiële therapie, één medicijn tegelijk, startend met sulfasalazine of methotrexaat (afhankelijk van keuze arts) 2) In het begin combinatie behandeling van methotrexaat met 6 weken prednison en 3) in het begin combinatie behandeling van methotrexaat met etanercept. Dit is de meest vernieuwende arm omdat etanercept tot heden alleen beschikbaar is voor kinderen met JIA die gefaald hebben op MTX of intolerant zijn hiervoor. De eerste uitkomstmaat is de duur van de tijd tot inactieve ziekte na starten van de behandeling. Een tweede uitkomstmaat is de duur van de tijd tot de gewrichtsontsteking eventueel weer opvlamt na afbouw en stop van de anti-reuma-medicatie. Verbetering wordt gemeten volgens een bepaalde score (aangepaste ACR Pedi score, 30, 50 of 70 of 90%). Verder kijken we naar veiligheid en kwaliteit van leven.

In **5.1** worden de resultaten na de eerste 3 maanden behandeling besproken.

Vier-en-negentig kinderen werden geïnccludeerd, waarvan 32 in arm 1 en in arm 2 en 30 in arm 3, mediane leeftijd bij inclusie van 9.1 (4.7-12,9) jaar. ANA positief was 38%, 12 patiënten hadden oligo articulaire ziekte, 68 polyarticulair en 15 JIA met psoriasis (ook polyarticulair). Baseline mediane (IQR) ACRpedi-scores: VAS arts 49 (40-58) mm, VAS patiënt 54 (37-70) mm, BSE 6,5 (2-14,8)mm/hr, aantal actieve gewrichten 8 (5-12), aantal beperkte gewrichten 3 (1-5), CHAQ score 0.88 (0.63-1.5). In arm 1, 17/32 startte met methotrexaat. Er werd een intention-to-treat analyse verricht.

Na 3 maanden van behandeling werden de volgende % verbetering gevonden:

	arm 1 Sequential monotherapy n=32	arm 2 Combo MTX+6 wks prednisone n=32	arm 3 Combo MTX+ etanercept n=30	p
aACRpedi30 (%)	16 (50)	17 (53)	22 (73)	0.13
aACRpedi50 (%)	10 (31)	12 (38)	16 (53)	0.19
aACRpedi70 (%)	8 (25)	6 (19)	14(47)	0.04

Toxiciteit was vergelijkbaar. Er werden weinig ernstige bijwerkingen gemeld. Allen zonder blijvend letsel.

Concluderend was na 3 maanden behandeling in een 3-armige strategie studie meer klinische verbetering in de vorm van ACRpedi70% bereikt op de initiële behandelcombinatie van etanercept met methotrexaat dan op initiële monotherapie met MTX of SSZ.

In **5.2** zijn de lange termijn uitkomsten na 24 maanden follow-up samengevat.

In dit onderzoek staat de vraag centraal wat de optimale behandelstrategie is over langere termijn. De initiële behandeling in 3 armen bestond uit 1) In het begin sequentiële DMARD-monotherapie, startend met sulfasalazine of methotrexaat (afhankelijk van keuze arts) 2) In het begin combinatie behandeling van methotrexaat met 6 weken prednison en 3) in het begin combinatie behandeling van methotrexaat met etanercept. In het geval van aanhoudende ziekteactiviteit werd de behandeling geïntensiveerd. Bij aanhoudend inactieve ziekte gedurende 3 (oligoarticulaire ziekte) of 6 (polyarticulaire ziekte) maanden werd de behandeling afgebouwd en gestopt. Na 24 maanden waren de eerste uitkomstmaten tijd tot inactieve ziekte en tijd tot flare na stoppen van medicatie. Tweede uitkomstmaten waren aangepaste ACRpedi30/50/70/90 scores, functioneren en toxiciteit. Van de 94 kinderen die geïnccludeerd waren, zijn er 2 uitgevallen (lost to follow-up) en 2 anderen kregen een andere diagnose. Hierdoor zijn baseline bepalingen opnieuw verricht ten opzichte van de resultaten na 3 maanden. Bij start zijn dit de uitgangswaarden: VAS arts 50 (39-58) mm, VAS patiënt 54 (37-70) mm, BSE 6(2-14) mm/hr, aantal actieve gewrichten 8 (5-12), aantal beperkte gewrichten 2.5 (1-5), CHAQ score 0.9 (0.6-1.5).

Tijd tot inactieve ziekte was mediaan 9.9 (8.6-11.3) maanden en was niet significant verschillend tussen de armen. Tijd tot flare was mediaan 22.3 (21.5-23.2) maanden, ook niet verschillend tussen de 3 strategieën. Na 24 maanden bereikte 71% (arm1), 70% (arm2) en 72% (arm3) inactieve ziekte. Tot maar liefst 45% (arm 1) 31% (arm 2) and 41% (arm 3) van de patiënten was gestopt met alle DMARD(s). De aangepaste ACRpedi-scores waren vergelijkbaar, alhoewel iets hoger in arm 3 en net significant voor ACRpedi 70% over 24 maanden. Toxiciteit was vergelijkbaar. Concluderend had meer dan 70% in elke arm inactieve ziekte en was tot 39% gestopt met alle DMARDs. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden, hetgeen suggereert dat behandeling gericht op inactieve ziekte haalbaar is en belangrijker dan de initiële behandeling.

Samenvatting van resultaten

	arm 1 Sequential monotherapy n=31	arm 2 Combo MTX+6 wks prednisone n=32	arm 3 Combo MTX+ etanercept n=29
Tijd tot ID(m)	9.0 (5.3-15.0)	9.0 (6.0-12.8)	9.0 (6.0-12.0)
Timing eerste DFID,	15.0 (12.0-18.0)	19.5 (12.0-24.0)	18 (12.0-21.0)
Drug free ID	19/31, 61%	16/32, 50%	19/29, 66%
ID na 1 jaar (%)	54	47	62
ID na 2 jaar (%)	71	70	72
DFID na 2 yr (%)	45	31	41
Tijd tot flare (mth)	4.5 (3.0-9.0)	3.0 (3.0-3.0)	3.0 (3.0-6.8)
Flares	6 (1=oligo)	3	5
JADAS-10 1 jaar	6.1 (3.8-8.3)	6.2 (3.8-8.6)	4.7 (2.6-6.8)
JADAS-10 2 jaar	2.6 (1.4-3.8)	4.0 (2.2-5.8)	3.0 (1.6-4.4)
JADAS ID 1 jaar	8.4 (27%)	9 (28%)	9 (31%)
JADAS ID 2 jaar	16.2 (52%)	14.1 (44%)	12.5 (43%)

In **hoofdstuk 6** worden de radiologische uitkomsten besproken van de kinderen die deelnamen aan de BeSt for Kids studie. Doel van de studie was om de respons op vroege doelgerichte behandeling met behulp van conventionele röntgenfoto's van de aangedane polsen te evalueren. Bijkomend doel was om 2 methoden voor evaluatie van aanwezigheid en progressie van radiologische schade in de pols te vergelijken. De Poznanski-score, waarbij de relatieve carpale lengte wordt gemeten, werd gebruikt als maat voor de radiologische schade in de pols. De botleeftijd en botdichtheid werden bepaald met behulp van BoneXpert, een geautomatiseerd programma dat bewezen uitvoerbaar en makkelijk in gebruik is. Röntgenfoto's van 60 kinderen waren beschikbaar voor evaluatie. Met betrekking tot de Poznanski-scores verschilden uitgang- en vervolg- Z scores niet van elkaar en niet van een gezonde populatie. Ook botleeftijd was vergelijkbaar bij start en vervolgmeting. Botdichtheid was significant verminderd bij aanvang van de studie bij de patiënten in arm 3 (initiële behandeling met etanercept en methotrexaat) vergeleken met gezonde controles en verbeterde significant bij vervolg onderzoek na behandeling.

Concluderend vonden we geen radiologische schade in de pols in dit cohort kinderen met JIA die vroeg en doelgericht behandeld zijn.

Hoofdstuk 7 behandelt het concept van equipoise bij patiënt en/of ouders tegen de achtergrond van de BeSt for Kids studie. Onder equipoise wordt oprechte onzekerheid

verstaan ten opzichte van de superioriteit van de ene behandeling boven de andere. Artsen-onderzoekers hebben equipoise nodig om randomized controlled studies (RCT's) uit te voeren, ten minste bij studies met meer dan minimale risico's. Of deze equipoise ook bij patiënten en ouders aanwezig is in klinische studies, is onduidelijk. Deelnemende kinderen en hun ouders werd gevraagd naar hun voorkeur direct bij insluiting in de BeSt for Kids studie met behulp van een vragenlijst (fase 1). Tijdens een interview studie (fase 2) ter evaluatie van de equipoise bij patiënten die deelnamen aan deze studie en hun ouders werden voorkeuren nogmaals bevraagd. De BeSt for Kids studie omvat drie strategieën, waarvan 1 bestaat uit het direct behandelen met een biological, hetgeen op dit moment niet de standaard behandeling is. Semi-gestructureerde interviews werden gehouden met 23 ouders en 7 patiënten ouder dan 12 jaar, gemiddeld 11 maanden na inclusie in de studie. De meeste ouders en patiënten waren initieel niet in equipoise. Velen hadden in fase 1 de voorkeur voor arm 3, initiële behandeling met een biological. Zij deden mee met het onderzoek vanwege deze kans en zouden zelfs stoppen met deelname aan het onderzoek als ze geen arm 3 geloot hadden. De overtuiging van superioriteit van de strategie met initiële behandeling met een biological (arm 3) was gebaseerd op kennis verkregen via internet en nauwe contacten. Vier ouders waren van mening dat de arts-onderzoeker een voorkeur had voor arm 3, terwijl de meerderheid (n=19) vond dat de arts-onderzoeker geen voorkeur had. In fase 2 neigden de voorkeuren te veranderen naar de feitelijke strategie waarin de patiënt gerandomiseerd was.

Concluderend stellen we dat ouders van kinderen die in studies deelnemen voorkeuren hebben in behandelingen. Het is belangrijk om alle zorgen en waarden van ouders van aan studies deelnemende kinderen te begrijpen. Hun voorkeuren kunnen gedurende de tijd veranderen, met name in een niet-geblindeerde context. Bovendien kunnen hun voorkeuren verschillen van de voorkeuren van de betrokken artsen.

Een studie die niet overeenstemt met de zorgen van de desbetreffende patiëntengroep zal waarschijnlijk niet worden ondersteund door deze patiëntengroep. In toekomstige studies loont het om de equipoise van de 'geïnformeerde patiëntengroep' als geheel te onderzoeken, om insluiting van patiënten in studies te verbeteren.

In **hoofdstuk 8** bespreken we de bijzondere casus van een van de deelnemers aan de BeSt for Kids studie. Volgend op de diagnose juveniele idiopathische arthritis (JIA) werd ze na inclusie behandeld met arm 3, initieel etanercept en methotrexaat. De primaire diagnose JIA was gebaseerd op symmetrische polyarthritis zonder tekenen van systemische betrokkenheid. Zes maanden later ontwikkelde zij myalgie, hypertensie en koorts met verhoogde inflammatoire parameters. De combinatie van symptomen samen met

angiografische afwijkingen in de nieren leidde tot de diagnose juveniele systemische polyarteritis nodosa (PAN). Juveniele PAN is een zeldzame inflammatoire ziekte waarbij kleine tot middelgrote musculaire arteriën aangetast worden. De sterk variabele klinische presentatie wordt veroorzaakt door de grote hoeveelheid potentieel betrokken organen. De diagnose kan lastig zijn omdat de eerste symptomen niet-specifiek zijn en vaak andere inflammatoire ziekten kunnen nabootsen. Hoewel juveniele PAN een zeldzame ziekte is, zou het in elke differentiaal diagnose van onbepaalde systemische klachten of inflammatoire ziekten thuishoren.

Hoofdstuk 9 reflecteert op de resultaten van dit proefschrift tegen de achtergrond van de huidige klinische stand van zaken. Er wordt vergeleken met resultaten van eerdere studies. Daarnaast worden de verschillende studies vergeleken qua opzet en behandeldoel. Lessen die worden getrokken uit dit proefschrift zijn:

- Doelgericht behandelen in combinatie met nauwkeurige controle zijn haalbare doelen bij de behandeling van JIA patiënten in een klinische studie. Ze geven voordeel op korte en lange termijn.
 - Inactieve ziekte zou het behandeldoel moeten zijn vanaf 6 maanden behandeling en verder.
 - Afbouw strategieën kunnen veilig geïntroduceerd worden in JIA studies omdat de frequentie van opvlammingen laag was en de reactie op herstart van therapie goed.
 - Er werd geen radiografische schade gevonden in de verschillende armen, en de botdichtheid verbeterde na behandeling in arm 3 (initieel etanercept en methotrexaat).
- De huidige studie was gericht op het bereiken van inactieve ziekte en het verminderen van ziekte en therapie last. Toekomstig onderzoek zal zich richten op gepersonaliseerde behandelingen gecombineerd met doelgerichte strategieën gericht op inactieve ziekte.