



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Monitoring rheumatoid arthritis

Gvozdenovic, Emilia

Citation

Gvozdenovic, E. (2016, March 31). *Monitoring rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/38693>

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/1887/38693>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/38693> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Gvozdenovic, Emilia

Title: Monitoring rheumatoid arthritis

Issue Date: 2016-03-31

Chapter 9

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum Vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit proefschrift staat ‘treat to target’ therapie voor patiënten met reumatoïde artritis (RA) centraal. Het ‘treat to target’ concept berust op het maken van frequente en betrouwbare schattingen van de ziekteactiviteit aan de hand van scores van labwaarden, mate van gewrichtsklachten en de mening van de patiënt. Het is van belang dat reumatologen de patiënten frequent monitoren en de therapie aanpassen wanneer van tevoren gedefinieerde behandeldoelen met betrekking tot de ziekteactiviteit nog niet zijn behaald. De implementatie van ‘treat to target’ in de dagelijks praktijk is sterk afhankelijk van het vertrouwen van de reumatoloog en patiënt in de huidige maten voor de ziekteactiviteit, zoals bijvoorbeeld de DAS (“Disease Activity Score”), en de meerwaarde van zo’n score boven het (subjectieve) oordeel van de arts (“het gaat goed met de patiënt”). Daarnaast is implementatie afhankelijk van het behandeldoel. Men kan zich bijvoorbeeld richten op het bereiken van een $DAS \leq 2.4$ (lage ziekte activiteit) of een $DAS \leq 1.6$ (remissie, dat wil zeggen geen ziekteactiviteit meetbaar). De echte vraag is: Welk behandeldoel is wenselijk en haalbaar, en in hoeverre zijn reumatologen en patiënten bereid om zo nodig vergaande intensivering van behandeling te accepteren wanneer het doel niet behaald is. In dit proefschrift zullen verschillende aspecten van ‘treat to target’ toegelicht worden. Hierbij staan het vergroten van het bewustzijn- en de implementatie van de ‘treat to target’ richtlijnen onder reumatologen in de dagelijkse praktijk centraal. In dit hoofdstuk zal de inhoud van dit proefschrift worden samengevat met de belangrijkste resultaten en de conclusie.

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie waarin karakteristieken van RA worden beschreven. Daarnaast wordt het belang van ‘treat tot target’ therapie en het gebruik van conventionele synthetische ‘disease-modifying antirheumatic drugs’ (cs) DMARDs, biologische (b) DMARDs en corticosteroïden toegelicht.

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten beschreven van een systematisch literatuuronderzoek naar bestaande inter(nationale) databases in reumatoïde artritis. Het literatuuronderzoek leverde vier internationale databases op die recent (tussen 2004 en 2008) zijn opgericht en de volgende gemeenschappelijke eigenschappen bezitten: ze verzamelen data van patiënten in alle stadia van RA die worden behandeld met een grote verscheidenheid aan csDMARDs en bDMARDs. Het is nog niet duidelijk in hoeverre deze databases de dagelijkse praktijk reflecteren. De beheerders van de databases zijn niet aangesloten bij de ‘EULAR (European League Against Rheumatism) repository of databases’, een initiatief gestart door de EULAR

met als doel om de samenwerking tussen Europese onderzoekers te verbeteren. In de nationale databases (n=32) zijn meer verschillen gevonden dan in de internationale databases. De nationale databases verschillen in grootte, jaar van oprichting (tussen 1986 en 2010), inclusiecriteria, doelen en de frequentie van dataverzameling. De meeste nationale databases hebben ook gemeenschappelijke eigenschappen, zoals het rapporteren van patiënt-gerapporteerde uitkomsten, medicatiegebruik en de klinische evaluatie van de arts. Slechts de helft van deze 32 databases, de oudere en grotere, zijn aangesloten bij de 'EULAR repository of databases'. Dit literatuuronderzoek geeft een bruikbaar overzicht van RA databases dat kan worden geraadpleegd door onderzoekers om te weten welke databases er bestaan en welk soort onderzoek er gedaan wordt. Onderzoekers kunnen op deze manier samenwerken en bijvoorbeeld cohorten met elkaar vergelijken. Het zou waardevol zijn als er in de toekomst meer databases zijn verbonden met de 'EULAR repository of databases'. Door meer en betere samenwerking zal de kwaliteit van de databases verbeteren en de verschillen tussen de databases in o.a. onderzoeksopzet, het verzamelen van data en andere technische details, kleiner worden.

In **hoofdstuk 3** wordt de relatie tussen intraarticulaire (IA) injecties en klinische uitkomstmaten in een 'treat to target' setting beschreven. Het komt soms voor dat patiënten geen lage ziekte activiteit of remissie kunnen bereiken omdat er nog één of twee gewrichten ontstoken zijn. Met name een ontsteking van de grote gewrichten kan invloed hebben op het dagelijks functioneren en het algemeen welbevinden. Deze gewrichten kunnen gemakkelijk lokaal geïnjecteerd worden met corticosteroiden, hetgeen net zo effectief is als het oraal toedienen van corticosteroiden. BeSt is een gerandomiseerde studie waarin patiënten werden toegewezen aan vier verschillende behandelarmen. In deze studie was het toegestaan om IA-injecties toe te dienen wanneer nodig. In BeSt zijn patiënten behandeld volgens een strict protocol waarin behandeling werd gestuurd op het bereiken van een lage ziekteactiviteit (DAS<2.4). Uit deze studie is gebleken dat IA-injecties met corticosteroiden op korte termijn meestal tot verlichting van ontstekingsklachten leidt, maar op lange termijn is er maar weinig invloed op klinische uitkomstmaten. We vonden geen relatie tussen IA injecties en gewrichtsschade. Daaruit kunnen we niet concluderen dat IA injecties schade kunnen voorkomen. Toekomstig onderzoek moet zich richten op het bevestigen van onze resultaten en op het evalueren van de voor- en nadelen van IA-injecties met corticosteroiden op lange termijn.

In **hoofdstuk 4** en **5** zijn patient- en arts gerapporteerde uitkomstmaten met elkaar vergeleken en is onderzocht welke factoren invloed hebben op het verschil tussen deze uitkomstmaten. Deze studie is uitgevoerd in de METEOR database, een online programma dat gebruikt kan worden door reumatologen in de dagelijkse praktijk om patiënten te registreren en te monitoren. METEOR is ontwikkeld voor zowel onderzoeksdoeleinden als om praktische redenen, zoals bijvoorbeeld het implementeren van richtlijnen voor RA in de klinische praktijk. Uit data van het Leids Universitair Medisch centrum (LUMC) in de METEOR database is gebleken dat de patiënt zijn eigen globale ziekteactiviteit (GDA) hoger scoort dan zijn arts dat doet. Het verschil tussen beide scores is gemiddeld 11mm op een visuele analoge schaal (VAS): de overeenkomst tussen patiënt en reumatoloog is matig. Uit deze studie is ook gebleken dat patiënten hun GDA score vooral baseren op subjectieve (pijn) maten en dat reumatologen objectieve (gezwollen gewrichten en bloedbezinking) maten belangrijker vinden. Vroegere studies hebben ook laten zien dat bovengenoemde factoren de verschillen in GDA score tussen patiënt en arts lijken te verklaren. Daarnaast zijn er in Europa en de Verenigde Staten studies uitgevoerd met andere globale gezondheidsscores die ook hebben aangetoond dat er verschillen zijn tussen patiënt en arts wat betreft de beoordeling van die score. Deze discrepanties tussen patiënt en arts zullen wellicht te wijten zijn aan culturele verschillen tussen landen. Om die reden hebben we de verschillen in GDA score tussen patiënt en arts onderzocht in 13 verschillende landen (Brazilië, Tsjechië, Frankrijk, Ierland, Italië, Letland, Mexico, Nederland, Pakistan, Portugal, Spanje, Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten) gebaseerd op beschikbare data in de METEOR database. De discrepantie in GDA score tussen patiënt en arts varieerde per land: van +13mm tussen patiënten en artsen wonend in Brazilië tot -2mm tussen patiënten en artsen wonend in Mexico. In sommige landen waren deze verschillen gerelateerd aan geslacht (Nederland en Verenigd Koninkrijk) en ziekteduur (Verenigd Koninkrijk en Verenigde Staten), terwijl in andere landen dergelijke relaties niet werden gevonden. Het is natuurlijk de vraag hoe belangrijk het is dat patiënten en artsen dezelfde score geven aan de ziekteactiviteit. Voor de patiënt heeft pijn een belangrijke bijdrage in de evaluatie van ziekteactiviteit, maar de mate van pijn hoeft niet persé overeen te komen met de objectieve kernmerken van de ziekteactiviteit die beoordeeld worden door de arts. Terwijl de patiënt de RA activiteit wellicht zal overschatten (omdat hij/zij veel pijn heeft), zal de arts deze eerder onderschatten als objectieve verschijnselen ontbreken. Het gezamenlijk maken van beslissingen tussen patiënt en arts heeft als doel de verschillen in interpretatie tussen patiënt en arts te verkleinen zodat ze elkaar beter leren begrijpen. Dit kan bevorderd worden door educatie. De vragen die hieruit volgen zijn:

Moeten we artsen onderwijzen in het beter leren begrijpen van de interpretatie van de patiënt, of moeten we meer tijd spenderen aan het onderwijzen van patiënten in het leren begrijpen hoe artsen objectieve maten interpreteren? En in welke mate hebben de verschillen in de beoordeling van ziekteactiviteit tussen patiënt en arts een invloed op de zorg voor patiënten met RA? Toekomstig onderzoek zou zich kunnen richten op het beter leren begrijpen van de invloed van educatie op het gedrag van artsen en hun patiënten. Daarnaast zou onderzocht kunnen worden of dergelijke educatie de zorg van RA verbetert.

In **hoofdstuk 6** wordt geëvalueerd hoe goed DAS gestuurd behandelen in de dagelijkse praktijk wordt toegepast. Voor deze studie werd gebruik gemaakt van METEOR data en wederom is een subselectie gemaakt van patiënten die behandeld zijn in het LUMC. Uit deze studie bleek dat in 69% van de gerapporteerde visites in METEOR, patiënten een lage ziekteactiviteit hadden. Dit resultaat wekt de suggestie dat behandelen volgens het ‘treat to target’ concept wel wordt toegepast in de klinische praktijk. Echter, tijdens visites waar patiënten een matige- of hoge ziekteactiviteit ($DAS > 2.4$) hadden, werd de therapie in slechts 35% aangepast, terwijl dit volgens de richtlijnen wel wordt aanbevolen. Patiënten bij wie de therapie niet werd aangepast ondanks een $DAS > 2.4$, ontvingen vaker therapie met MTX en een bDMARD, of csDMARD monotherapie. Een reden hiervoor zou kunnen zijn dat de reumatoloog besluit de medicatie niet op te hogen in deze patiëntengroep, omdat hij/zij een substantiële verbetering ziet ten opzichte van de vorige DAS meting. Echter, dit scenario was bij slechts 9% van de patiëntvisites waargenomen. Uit dit onderzoek kunnen we concluderen dat patiënten tijdens de meeste visites een lage ziekte activiteit hebben of in remissie zijn. De medicatie wordt echter lang niet altijd opgehoogd in patiënten met matige- of hoge ziekte activiteit. Dit resultaat is opmerkelijk omdat het niet in overeenstemming is met de EULAR richtlijnen voor de management van RA, die er natuurlijk voor bedoeld zijn om te worden nageleefd door de reumatoloog. Het is mogelijk dat individuele omstandigheden van de patiënt een grotere invloed hebben op het naleven van richtlijnen dan specifieke behandelprotocols. In toekomstig onderzoek zouden de klinische uitkomstmaten van de patiënt verbeterd kunnen worden door gedetailleerde behandelprotocollen te implementeren waar instructies in staan beschreven over hoe te handelen bij een patiënt met hoge, matige en lage ziekteactiviteit. Een andere manier om richtlijnen te implementeren is door reumatologen te stimuleren zich bewust te worden van ‘treat to target’. Dit zou kunnen door middel van educatie waar we in het volgende hoofdstuk dieper op in zullen gaan.

In **hoofdstuk 7** staan de resultaten van een studie naar internationale implementatie van richtlijnen (IRIS) beschreven, welke ook is uitgevoerd in de METEOR database. Deze studie had als doel om de bewustwording en de implementatie van de EULAR richtlijnen voor de behandeling van RA en de ‘treat to target’ richtlijnen te onderzoeken en te verbeteren. Deelnemende reumatologen werd gevraagd om een vragenlijst in te vullen over of ze de richtlijnen kennen en of ze deze in de dagelijkse praktijk toepassen. Vervolgens werden ze uitgenodigd om deel te nemen aan een educatief programma, waarbij ze twee artikelen moesten lezen en een educatie-video moesten bekijken. Daarna werd de deelnemers gevraagd om 5-10 ‘nieuw gediagnosticeerde’ RA patiënten toe te voegen aan de METEOR database gedurende een follow-up periode van 1-2 jaar. Tijdens deze periode ontvingen deelnemende reumatologen maandelijks een email waarin één van de aanbevelingen uit de richtlijnen werd toegelicht. Deze email was bedoeld om reumatologen te stimuleren patiënten volgens de richtlijnen te behandelen. In de IRIS studie hebben we onderzocht of reumatologen die rapporteren dat zij patiënten behandelen volgens de richtlijnen dit ook daadwerkelijk doen in de dagelijkse praktijk. Hierbij zijn vier aanbevelingen uit de richtlijnen nader onderzocht. Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat reumatologen in 82-98% van de gevallen rapporteren dat ze deze vier aanbevelingen inderdaad opvolgen. We vonden echter in de METEOR database dat er slechts een beperkt percentage van hun patiënten (26-67%) daadwerkelijk volgens deze vier aanbevelingen werden behandeld. Uit deze studie concludeerden we dan ook dat wanneer men rapporteert een richtlijn op te volgen dit niet betekent dat men deze richtlijn ook daadwerkelijk opvolgt in de dagelijkse praktijk. De vraag is dan ook of ons ‘educatie-programma’ voldoende impact heeft gehad om het gedrag van de reumatoloog te veranderen van ‘het eens zijn met een aanbeveling’ tot ‘het daadwerkelijk toepassen van de aanbeveling’ in de klinische praktijk. In de toekomst zou onderzocht moeten worden welke factoren van invloed zijn op het niet opvolgen van richtlijnen. Uit **hoofdstuk 2** is duidelijk geworden dat er enthousiasme onder reumatologen is om databases op te richten en therapieën/richtlijnen te promoten, hetgeen kan leiden tot verbetering van klinisch onderzoek en patiëntenzorg. In **hoofdstuk 2** is echter ook gebleken dat het moeilijk is om relevante informatie voor analyses uit deze databases te halen, aangezien hier onvoldoende op wordt geanticipeerd in de fase van dataverzameling. Ondanks de beste bedoelingen blijven er technische uitdagingen om deze databases tot een wetenschappelijk succes te maken. Toekomstige initiatieven zouden zich kunnen richten op het verbeteren van de ontwikkeling van databases, zodat we op een efficiëntere manier relevante onderzoeksvragen kunnen beantwoorden.

Conclusie en toekomstperspectieven

Dit proefschrift richtte zich op het verbeteren van zorg bij patiënten met reumatoïde artritis, met name door het bewustzijn en de implementatie van bestaande richtlijnen in de dagelijkse praktijk te onderzoeken en waar mogelijk te verbeteren. Hierbij hebben we onderzocht of reumatologen die het eens zijn met de richtlijnen ze ook daadwerkelijk toepassen in klinische praktijk. Daarnaast hebben we (culturele) verschillen bestudeerd in de perceptie van ziekteactiviteit van patiënt versus arts. Hoe goed zijn huidige richtlijnen al geïmplementeerd in de klinische praktijk en hoe kunnen we de implementatie verder verbeteren? Kortom, wat kunnen we leren van dit proefschrift?

Onze belangrijkste conclusie is dat er een discrepantie is tussen het eens zijn met- en het opvolgen van- richtlijnen door reumatologen in de dagelijkse praktijk. Het lijkt erop dat reumatologen de richtlijnen graag willen opvolgen maar dat er factoren zijn die hen belemmeren om ze ook daadwerkelijk toe te passen. Wat kunnen we doen om de kloof tussen het eens zijn met richtlijnen en gedrag in klinische praktijk te verkleinen? We zouden kunnen onderzoeken wat de effecten zijn van implementatie initiatieven zoals educatieve programma's, meetings of reminders per e-mail en/of telefoon. In vervolgstudies van de IRIS zullen we evalueren welke de voordelen zijn van het volgen van een educatief programma met betrekking tot het opvolgen van richtlijnen. Echter, om het gedrag van reumatologen daadwerkelijk te beïnvloeden zullen we ons moeten richten op factoren die de reumatoloog belemmeren om richtlijnen op te volgen in dagelijkse praktijk. Die kunnen bijvoorbeeld gerelateerd zijn aan verschillen in perceptie van ziekteactiviteit tussen patiënt en reumatoloog, zoals is gebleken uit de resultaten in **hoofdstuk 4**. Hier hebben we gevonden dat bij het beoordelen van de ziekteactiviteit patiënt en reumatoloog niet met dezelfde factoren rekening houden. De patiënt laat zich meer leiden door pijn en de reumatoloog meer door bloedbezinking en gezwollen gewrichten. Dit verschil kan een negatieve invloed hebben op het maken van gezamenlijke beslissingen door patiënt en reumatoloog. Om de overeenstemming tussen de patiënt en arts te vergroten zou toekomstig onderzoek zich moeten richten op verschillen in behandeldoel van zowel patiënt als arts en op waarom dergelijke verschillen bestaan. Zo zou het kunnen zijn dat de mate van overeenstemming in ziekteactiviteit afhankelijk is van het land van herkomst. Uit **hoofdstuk 5** is gebleken dat overeenstemming verschilt per land. Het gezamenlijk beslissingen nemen (zoals wordt gepropageerd) zou dus culturele connotaties kunnen hebben. De impliciete verwachting is dat

een verbetering in overeenstemming tussen de patiënt en arts in het beoordelen van de ziekteactiviteit zal leiden tot een betere patiëntenzorg in de dagelijkse praktijk. Het proces van gezamenlijk beslissingen nemen zou kunnen worden verbeterd door een goede communicatie tussen patiënt en arts over gewenste en realistische behandeldoelen. Wanneer remissie niet haalbaar is kunnen de patiënt en reumatoloog gezamenlijk beslissen om bijvoorbeeld het bereiken van lage ziekteactiviteit tot doel te stellen. Uit **hoofdstuk 6** is gebleken dat patiënten met matige tot hoge ziekteactiviteit niet altijd werden behandeld volgens de richtlijnen. Zowel arts- als patiënt-gerelateerde factoren kunnen hierbij een invloed hebben gehad. De reumatoloog kan moeite hebben met het kiezen van de juiste aanpak, aangezien er veel verschillende behandelopties zijn en RA een complexe ziekte is. Ook kan de reumatoloog het niet eens zijn met de DAS en er dan voor kiezen om bij een licht verhoogde ziekteactiviteit niet meteen de behandeling aan te passen. Aan de andere kant kan het de wens zijn van de patiënt om de therapie niet op te hogen. Sommige patiënten hebben vervolgens meer baat bij injectie van lokale ontstoken gewrichten met corticosteroiden. Deze injecties verminderen klachten op korte termijn, maar op lange termijn weten we nog niet goed wat de consequenties kunnen zijn (**hoofdstuk 3**). Om de behandeling van RA in de dagelijkse praktijk te verbeteren is het van belang om te onderzoeken hoe goed richtlijnen reeds worden toegepast in dagelijkse praktijk en hoe we dit verder kunnen verbeteren. Platforms, zoals de EULAR repository of databases (**hoofdstuk 2**), kunnen hierbij van dienst zijn omdat ze veel informatie bevatten over verscheidene databases in Europa en als doel hebben de samenwerking tussen reumatologen te verbeteren. Daarnaast kunnen initiatieven zoals METEOR, dat gegevens bevat over duizenden patiënten wereldwijd, helpen om richtlijnen beter te implementeren. Uit ons literatuuronderzoek is gebleken dat slechts de helft van de Europese databases is aangesloten bij de EULAR repository of databases. Daarom is het van belang onderzoekers te stimuleren hieraan deel te nemen. Ook zou het waardevol zijn om in de toekomst een ‘repository of databases’ op te richten waaraan onderzoekers van overal in de wereld kunnen deelnemen.

Tot slot, om de zorg voor patiënten met reumatoïde artritis te verbeteren, moeten we op zoek gaan naar effectieve strategieën om richtlijnen beter te implementeren in de klinische praktijk. Daarnaast moeten we stimuleren dat klinische beslissingen gezamenlijk door patiënt en reumatoloog worden gemaakt door onderlinge communicatie met betrekking tot haalbare behandeldoelen te bevorderen. Toekomstig onderzoek, zoals de IRIS, zal zich richten op strategieën die tot doel hebben de implementatie van richtlijnen te verbeteren en zodoende de zorg voor patiënten met reumatoïde artritis in de klinische praktijk te optimaliseren.