



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Strategies for optimal suppression of rheumatoid arthritis

Kooij, S.M. van der

### Citation

Kooij, S. M. van der. (2009, January 22). *Strategies for optimal suppression of rheumatoid arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13425>

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/1887/13425>

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

# Nederlandse Samenvatting

Dit proefschrift heeft als onderwerp de behandeling van reumatoïde artritis, waarover in **hoofdstuk 1** een algemene introductie wordt gegeven. Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontstekingsziekte die het hele lichaam kan aantasten, maar waarbij voornamelijk gewrichten, en vooral de kleine gewrichten van de handen en voeten, zijn aangedaan. Instroom van ontstekingscellen en ontstekingsstoffen leidt tot de verschijnselen van een gezwollen en pijnlijk gewricht, waarbij ook het kraakbeen en het bot kunnen worden aangetast. Bot- en kraakbeenaantasting zijn waarneembaar op röntgenfoto's in de vorm van erosies en versmalling van de gewrichtsspleet. De ziekte kent verschillende vormen van ernst: sommige patiënten hebben nauwelijks ontstoken gewrichten en weinig röntgenshade, terwijl andere patiënten vaak gezwollen gewrichten en meer röntgenshade hebben. De ontsteking aan de gewrichten, en vervolgens het ontstaan van permanente schade aan bot en kraakbeen, leiden tot beperkingen in het functioneren. Zo kan de ziekte leiden tot het verlies van betaald werk en een verminderde kwaliteit van leven. Door nadelige effecten op organen buiten de gewrichten, zoals hart en bloedvaten, leidt de reumatische ontsteking zelfs tot een verkorte levensverwachting. In Nederland (2003) hebben ongeveer 7 op de 1000 mannen en 11 op de 1000 vrouwen RA.

De laatste 20 jaar zijn de perspectieven voor patiënten met RA drastisch verbeterd. Deze verbeteringen kwamen voornamelijk tot stand door het vroeger inzetten van specifieke anti-reumamiddelen, het gebruik van deze middelen in combinaties, en door de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen zoals tumor necrosis factor (TNF) blokkers. Dankzij objectieve methoden om de ziekteactiviteit te meten is het goed mogelijk om de behandeling aan te passen op geleide van de ziekteactiviteit, wat tot een betere controle van de ziekte leidt. In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van recent gepubliceerde studies naar verschillende behandelstrategieën voor RA die streven naar het bereiken van lage ziekteactiviteit door het voortdurend aanpassen van de behandeling.

## BeSt studie

Verskillende geneesmiddelen zijn effectief gebleken in de behandeling van RA. Ondanks veel onderzoek naar individuele geneesmiddelen en combinaties van geneesmiddelen, blijft het lastig hoe de verschillende beschikbare geneesmiddelen in een chronische ziekte als RA te positioneren. Daarom bestond de behoefte om verschillende veel gebruikte behandelstrategieën voor recent gediagnosticeerde RA te vergelijken, in plaats van het vergelijken van alleen geneesmiddelen tegenover elkaar. De onderzoeken beschreven in de **hoofdstukken 3-8** van dit proefschrift zijn verricht binnen de BeSt (acroniem voor Behandel Strategieën) studie. Het onderzoek werd uitgevoerd in 20 verschillende ziekenhuizen in zuidwest Nederland. In totaal werden 508 patiënten met recent gediagnosticeerde RA geïncludeerd en gerandomiseerd voor behandeling volgens één van de volgende behandelstrategieën: 1. Sequentiële monotherapie, waarbij werd gestart met methotrexaat, en bij onvoldoende effect werd overgegaan naar een ander geneesmiddel; 2. Step-up combinatietherapie, waarbij eveneens werd gestart met methotrexaat, en bij onvoldoende effect andere geneesmiddelen werden toegevoegd; 3. Initiële combinatietherapie met methotrexaat, sulfasalazine en een hoge dosis prednison in afbouwschema; 4. Initiële combinatietherapie met methotrexaat en de TNF blokker infliximab. Aanpassingen van de behandeling binnen deze strategieën waren gebaseerd op 3-maandelijke bepalingen van de ziekteactiviteit, de DAS (disease activity score) door een onderzoeksverpleegkundige. Als er onvoldoende verbetering optrad (DAS bleef  $>2.4$ ) werd de behandeling geïntensiveerd door het toevoegen of ophogen van geneesmiddelen; als de ziekteactiviteit voldoende was gedaald (DAS  $\leq 2.4$ ), werden geneesmiddelen één voor één afgebouwd. Na 2 jaar bleek dat patiënten behandeld met initiële combinatietherapie (groepen 3 en 4) sneller verbeterden in ziekteactiviteit en functioneren, minder röntgenschade hadden ontwikkeld op hand- en voetfoto's en minder therapieaanpassingen nodig hadden, vergeleken met patiënten behandeld met sequentiële monotherapie of step-up combinatietherapie (groepen 1 en 2).

Het doel van de studies beschreven in dit proefschrift was het evalueren van de lange termijn effectiviteit van DAS gestuurde behandelstrategieën voor patiënten met RA. Praktische adviezen bij de frequentie van het meten van de ziekteactiviteit komen aan bod. Verder bespreken we de keuzes en timing van individuele therapieën in patiëntenpopulaties binnen het BeSt onderzoek, onder andere aan de hand van een klinisch-genetisch voorspelmodel voor de effectiviteit van methotrexaat. De effecten van DAS gestuurd behandelen op functioneren en kwaliteit van leven van patiënten met RA worden ook beschreven.

## Hoe vaak de ziekteactiviteit meten?

In verschillende studies is aangetoond dat frequent meten van ziekteactiviteit, indien noodzakelijk gevolgd door therapieaanpassingen, leidt tot de beste uitkomsten. Als RA patiënten eenmaal minder actieve ziekte hebben, zou de frequentie van meten wellicht verminderd kunnen worden om kosten en tijd op de polikliniek te sparen. In **hoofdstuk 3** wordt besproken dat de kans om een lage ziekteactiviteit (DAS  $\leq 2.4$ ) te behouden, als deze eenmaal is bereikt, hoog is. De gemiddelde duur van lage ziekteactiviteit, zonder therapieaanpassingen, is 12 maanden. Dit suggereert dat de frequentie van polikliniekcontacten wellicht omlaag kan zodra lage ziekteactiviteit of remissie is bereikt. Mogelijk

kunnen metingen van ziekteactiviteit door de patiënt zelf in de thuissituatie bijdragen aan een tijdige signalering van verhoogde ziekteactiviteit, zodat snelle aanpassing van de therapie mogelijk blijft.

### **Effectiviteit van methotrexaat en daaropvolgende traditionele DMARDs**

Methotrexaat (MTX) is vaak het eerste middel dat voorgeschreven wordt aan patiënten met RA, vanwege de goede effectiviteit ten opzichte van andere DMARDs, de milde toxiciteit en lage kosten. Uit observatieonderzoek blijkt dat patiënten met RA vaak langdurig MTX blijven gebruiken. In **hoofdstuk 4** wordt beschreven dat in de BeSt studie na 2 jaar nog slechts 32% van de patiënten voldoende baat had bij MTX. Dit waren met name mannelijke patiënten met een lagere ziekteactiviteit bij inclusie. Opvallend was dat volgende behandelstappen met traditionele geneesmiddelen bij patiënten die geen baat hadden bij MTX ook zeer vaak ineffectief bleken, ongeacht of er werd geswitcht naar een ander middel of dat er andere middelen werden toegevoegd. Omdat bij patiënten die falen op MTX ook significant meer röntgenshade optreedt dan bij patiënten met een goede respons op MTX, is het cruciaal dat na het falen op MTX zo snel mogelijk effectieve (combinaties van) geneesmiddelen worden ingezet. In eerdere studies is aangetoond dat behandeling met TNF blokkers in een dergelijke situatie wel effectief is: ongeveer tweederde van de patiënten haalt een goede respons, en röntgenshade wordt effectief geremd.

### **Voorspellen van de respons op methotrexaat**

Omdat de respons op geneesmiddelen per patiënt verschilt, en een snelle goede respons belangrijk is voor gunstige lange termijn uitkomsten, is er behoefte aan methoden om te voorspellen welke patiënten op welke behandeling zullen reageren. Farmacogenetisch onderzoek kan hieraan een belangrijke bijdrage leveren. In **hoofdstuk 5** presenteren we een voorspelmodel, bestaande uit klinische en genetische variabelen, dat voor individuele patiënten de respons na 6 maanden MTX behandeling voorspelt. Variabelen die onafhankelijk geassocieerd waren met een goede respons op MTX waren: mannelijk geslacht, afwezigheid van reumafactor, niet-roken, ziekteactiviteit bij start van de behandeling, en 4 polymorfismen in genen betrokken bij de werking van MTX in de cel. Met dit model kon 60% van de patiënten met een hoge mate van betrouwbaarheid worden gecategoriseerd als wel of geen MTX responder. De vergelijking van het model met genetische informatie met een model zonder genetische informatie laat zien dat meer patiënten worden gecategoriseerd als genetische informatie wordt gebruikt. Dit model is een eerste stap in behandeling op maat voor individuele RA patiënten. Het is gerepliceerd in een klein cohort uit Nijmegen, maar moet nog gevalideerd worden in grotere onafhankelijke cohorten.

### **Zelfrapportage van functioneren en kwaliteit van leven door patiënten**

Uit verschillende studies naar de effecten van RA behandeling op functioneren en kwaliteit van leven is gebleken dat zelfingevulde vragenlijsten door patiënten objectief zijn, correleren met veranderingen in ziekteactiviteit over de tijd en ziekte-uitkomsten zoals mortaliteit voorspellen. Succesvolle behandeling leidt meestal tot een verbetering van functioneren en kwaliteit van leven. Er is echter nog weinig onderzoek gedaan naar de effecten van DAS gestuurd behandelen op functioneren en kwaliteit van leven. Dit beschrij-

ven we voor de 4 verschillende behandelstrategieën in de BeSt studie in **hoofdstuk 6**. De kwaliteit van leven van patiënten met RA was substantieel lager dan die van gezonde Nederlandse leeftijdsgenoten. Na 2 jaar behandeling was de mentale kwaliteit van leven vergelijkbaar met populatienormen, en de fysieke kwaliteit van leven benaderde die van gezonde leeftijdsgenoten. Alle 4 strategieën bleken te leiden tot een significante verbetering in functioneren en kwaliteit van leven, zonder grote verschillen tussen de strategieën na 2 jaar. Patiënten behandeld met een combinatie van geneesmiddelen (groep 3 en 4) verbeterden duidelijk sneller, wat van belang is voor de therapietrouw aangezien deze patiënten snel een positief effect van de behandeling ervaren. Deze bevindingen ondersteunen de keuze voor combinatietherapie als behandeling van eerste keuze in recent gediagnosticeerde RA patiënten.

### **Lange termijn uitkomsten van DAS gestuurd behandelen**

Uitkomsten van het BeSt onderzoek na 2 jaar toonden aan dat patiënten die werden behandeld met initiële combinatietherapie een snellere klinische respons en minder röntgenprogressie vertoonden dan patiënten die werden behandeld met initiële monotherapie. Het voortdurend DAS gestuurd aanpassen van de behandeling leidde ertoe dat na 2 jaar in alle groepen evenveel patiënten in klinische remissie waren. In eerder gepubliceerde studies leidde het verlies van DAS gestuurd behandelen op de lange termijn tot een oplopende ziekteactiviteit. In het BeSt onderzoek werd DAS gestuurd behandelen gecontinueerd, en in **hoofdstuk 7** beschrijven we de resultaten na 4 jaar. De uitkomsten laten zien dat de ziekteactiviteit in alle groepen even laag bleef, maar ook dat het verschil in röntgenprogressie, alhoewel klein, bleef bestaan. De klinische relevantie van deze kleine verschillen zal moeten blijken in de volgende jaren follow-up, omdat het bekend is dat gewrichtsschade pas vanaf gevorderde ziekteduur (gemiddeld 8 jaar) een duidelijke invloed heeft op het functioneren van patiënten.

Het hoge percentage van patiënten in remissie na 2 jaar leidde tot een aanpassing in het behandelprotocol, waarbij het voor patiënten die in het 3<sup>e</sup> jaar meer dan 6 maanden achtereen in remissie waren op een onderhoudsdosis medicatie, mogelijk werd om alle medicatie geheel af te bouwen. Na 4 jaar behaalde 8-18% van de patiënten in alle groepen medicatievrije remissie (geen significante verschillen tussen de 4 groepen). Afwezigheid van anti-CCP antilichamen, mannelijk geslacht en een korte symptoomduur waren onafhankelijke voorspellers voor het bereiken van medicatievrije remissie. Deze uitkomsten geven aan dat in patiënten met recent gediagnosticeerde RA, medicatievrije remissie een realistisch doel kan zijn, mits er tijdig en DAS gestuurd wordt behandeld. Deze patiënten zullen langer vervolgd moeten worden om te kijken of medicatievrije remissie behouden blijft en om vast te stellen of er ondanks remissie radiologische schade optreedt. We vonden geen significante verschillen in toxiciteit tussen de 4 groepen, behalve een verschil in ernstige infecties (12 infecties in groep 1 tegen 2 infecties in groep 2). Wegens voortdurende veranderende behandelingen in de 4 strategieën, blijft het in de toekomst belangrijk om de bijwerkingen goed en adequaat te vervolgen. Toekomstige analyses naar de kosteneffectiviteit zullen meer inzicht moeten geven in de keuze van combinatietherapie, waarbij rekening gehouden dient te worden met het hoge percentage patiënten dat in groep 4 infliximab blijvend kon staken vanwege een goede klinische respons.

## **De positie van TNF blokkers bij recent gediagnosticeerde RA**

De introductie van TNF blokkers leidde eind jaren negentig tot een revolutie binnen de behandeling van RA. Deze geneesmiddelen worden in de meeste landen, waaronder Nederland, slechts vergoed na falen op 2 andere traditionele anti-reumamiddelen, aangezien ze erg duur zijn, en aangezien er nog weinig bekend is over de toxiciteit op de lange termijn. Het is echter de vraag of TNF blokkers niet nog effectiever zouden kunnen zijn, als ze juist vroeg in het beloop van de ziekte zouden worden ingezet in plaats van ze te bewaren voor patiënten die geen baat hebben bij andere medicijnen. Daarom hebben we in **hoofdstuk 8** patiënten die MTX en infliximab, een TNF blokker, als eerste behandeling kregen vergeleken met patiënten aan wie MTX en infliximab pas werd voorgeschreven als andere geneesmiddelen gefaald hadden, zoals in de dagelijkse praktijk nu gebruikelijk is. Omdat de groep die deze behandeling pas later kreeg waarschijnlijk een selectie van patiënten met een slechtere prognose vertegenwoordigt, probeerden we hiervoor te corrigeren. De gecorrigeerde uitkomsten suggereerden dat direct behandelen met MTX en infliximab leidt tot beter functioneren en minder gewrichtsschade na 3 jaar. Bovendien kon in de eerstgenoemde groep 56% van de patiënten infliximab blijvend stoppen vanwege een goede klinische respons, tegenover slechts 29% van de patiënten die infliximab pas later kregen toegediend. In de toekomst zal het belangrijk worden om te kunnen inschatten welke patiënten een voorspeld ernstig ziektebeloop hebben, en wie er goed zullen reageren op TNF blokkerende therapie. Zolang betrouwbaar voorspellen niet goed mogelijk is, is gezien het vaak ernstig natuurlijke beloop van RA tijdelijke overbehandeling (het direct starten met een combinatie van de meest effectieve geneesmiddelen in de meerderheid van de patiënten, waarna de combinatie wordt afgebouwd) wellicht een betere optie dan beginnen met een enkel traditioneel geneesmiddel.

## **Toekomstperspectieven**

Een van de belangrijkste uitdagingen voor de komende jaren is het implementeren van DAS gestuurd behandelen in de dagelijkse praktijk. Verschillende methoden om de ziekteactiviteit te evalueren zijn hiervoor geschikt. In Nederland is in januari 2008 besloten dat DAS gestuurd behandelen de standaard dient te worden. Hierbij kunnen online databases, waarin de DAS gemakkelijk berekend en vervolgd kan worden, van ondersteunende waarde zijn. Behandelstrategieën, gericht op het streven naar remissie, zullen essentieel zijn om het ziekteproces in zoveel mogelijk RA patiënten tot stilstand te brengen.

Medicatievrije remissie is mogelijk in 8-18% van de patiënten die worden gediagnosticeerd met RA. Patiënten die in medicatievrije remissie kwamen hadden een significant kortere klachtenduur dan de patiënten die geen medicatievrije remissie haalden. Het is waarschijnlijk dat nog eerder behandelen, dus in feite voordat patiënten voldoen aan de classificatiecriteria voor RA, tot nog betere uitkomsten zal leiden.

Het is recent al aangetoond dat de kans dat een ongedifferentieerde vorm van artritis zich ontwikkelt tot RA te voorspellen is. Behandeling van patiënten met anti-CCP positieve, ongedifferentieerde artritis met MTX kan de ontwikkeling naar RA echter niet voorkomen, maar slechts uitstellen. In patiënten met anti-CCP negatieve, ongedifferentieerde artritis is MTX nauwelijks effectief. Bij patiënten met een anti-CCP positieve artritis treedt een blijvende activatie van de immuunrespons op, die onderdrukt kan worden met

geneesmiddelen. Door vroeg te behandelen met effectieve therapie zou het ontstaan van deze immuunrespons mogelijk voorkomen kunnen worden, maar blijkbaar is behandeling met MTX alleen niet effectief genoeg. Deze resultaten suggereren dat krachtiger therapieën eerder ingezet dienen te worden om remissie te bereiken in zoveel mogelijk patiënten, en om mogelijk het ontstaan van chronisch destructieve RA te voorkomen.

Naast het belang van frequente bepalingen van de ziekteactiviteit en daaruit voortvloeiende behandelaanpassingen, is de keuze van initiële geneesmiddelen ook van belang. De snelle verbetering die werd behaald met initiële combinatietherapie met prednison of infliximab werd na 4 jaar nog steeds weerspiegeld in significant minder röntgenshade in groep 3 en 4 ten opzichte van groep 1 en 2. Dit is vooral belangrijk voor de kans op het behoud van goed functioneren op de lange termijn. De snellere klinische respons met initiële combinatietherapie uitte zich ook direct al in een snellere verbetering van de kwaliteit van leven. Dit is belangrijk omdat de eerste maanden van behandeling cruciaal zijn in de therapietrouw, welke bevordert kan worden door een snel positief effect. Deze bevindingen ondersteunen de implementatie van initiële combinatietherapie als standaardbehandeling voor RA patiënten in de dagelijkse praktijk.

Nieuwe geneesmiddelen kunnen eenvoudig in bestaande behandelstrategieën worden ingepast, waardoor het percentage patiënten dat remissie bereikt in de toekomst nog verder zal stijgen. Nieuw ontwikkelde therapieën die een gunstig effect hebben op zowel de klinische als de radiologische symptomen van RA zijn onder andere rituximab, abatacept, en tocilizumab. Het positioneren van deze nieuwe middelen in bestaande strategieën vereist het opzetten van nieuwe vergelijkende strategie trials in RA patiënten.

Ondanks veel recent onderzoek is het nog steeds niet goed mogelijk om de respons op geneesmiddelen en de kans op een ernstig ziekteverloop te voorspellen, waardoor behandeling op maat voor de individuele patiënt nog steeds niet goed mogelijk is. Hierdoor lopen patiënten het risico om tijdige effectieve behandeling mis te lopen, met als gevolg een slechter niveau van functioneren en meer gewrichtsschade. Daarom is het belangrijk om modellen te ontwikkelen die de respons op verschillende therapieën kunnen voorspellen. Farmacogenetisch onderzoek kan hier mogelijk een belangrijke bijdrage aan leveren, door het identificeren van genen en biologische markers die relevant zijn met betrekking tot de respons op geneesmiddelen. Met de ontwikkeling van het predictiemodel voor de effectiviteit van MTX is een eerste stap in deze richting gezet.

## **CONCLUSIE**

Patiënten met recent gediagnosticeerde RA hebben een grote kans op het bereiken van remissie als er behandeld wordt volgens dynamische behandelstrategieën, waarbij geneesmiddelen worden aangepast op de basis van frequente bepalingen van de ziekteactiviteit. Farmacogenetisch onderzoek kan een toegevoegde waarde hebben bij het bepalen van de initiële behandeling. Zolang het nauwkeurig voorspellen van de respons op therapie en een ernstig ziektebeloop niet goed mogelijk is, verdient het de voorkeur om patiënten direct te behandelen met een combinatie van geneesmiddelen. Wat de beste combinatie is, is op dit moment moeilijk aan te geven, en hangt af van de lange termijn uitkomsten van medicatievrije remissie, kostenbaten analyses en toxiciteit. Als ook de nieuwste middelen worden geïncorporeerd in deze combinatie strategieën, zal bij een toenemend aantal RA patiënten een chronisch ziektebeloop voorkomen kunnen worden.