

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20644> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Klarenbeek, Naomi Bertine

Title: Targeted treatment in early rheumatoid arthritis

Issue Date: 2013-03-21



CHAPTER 14

Nederlandse samenvatting



Dit proefschrift behandelt klinische aspecten van behandelstrategieën en uitkomstmaten in patiënten met reumatoïde artritis. Reumatoïde artritis (RA) is een inflammatoire auto-immuunziekte welke gekenmerkt wordt door synovitis van met name de kleine gewrichten van handen en voeten. Grotere gewrichten kunnen echter ook aangedaan zijn. RA patiënten hebben vaak algemene symptomen, zoals moeheid en ochtendstijfheid, en kunnen last krijgen van extra-articulaire manifestaties. RA is geassocieerd met ernstige morbiditeit en mortaliteit, vooral als de ziekte niet goed behandeld wordt. De laatste decennia is de behandeling van RA sterk veranderd: waar behandeling eerder gericht was op symptoombestrijding, is de behandeling tegenwoordig gericht op het zoveel mogelijk onderdrukken van inflammatie om beperkingen in het dagelijks functioneren, gewrichtsschade en extra-articulaire manifestaties te voorkomen en kwaliteit van leven te behouden. De prognose voor patiënten met recent gediagnosticeerde RA is hiermee aanzienlijk verbeterd.

Het vroeg starten met zogenaamde disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), combinatietherapie, de introductie van geneesmiddelen die specifiek gericht zijn op het immuunsysteem (biologicals) en strikte en regelmatige meting van ziekteactiviteit met aanpassing van medicatie totdat een behandelgoal gehaald is ('tight control' en 'treat to target') hebben bijgedragen aan deze verbetering in prognose en hebben geleid tot een verschuiving in behandelparadigma's. In *hoofdstuk 1* wordt een algemene inleiding op het proefschrift gegeven. *Hoofdstuk 2* geeft een overzicht van klinische presentatie, diagnose en behandel mogelijkheden voor RA patiënten waarin het belang van vroege verwijzing naar een reumatoloog benadrukt wordt om het vroeg starten van effectieve behandeling mogelijk te maken.

Strategie studies

De effectiviteit van behandelingen wordt vaak onderzocht in gerandomiseerde, dubbelblinde placebo-gecontroleerde trials (RCTs). Deze studies hebben veelal een statisch design waarin een directe vergelijking van verschillende (combinaties) van geneesmiddelen tijdens een meestal beperkte, vaste follow-up periode wordt verricht. Alhoewel dit het waardevolle en onmisbare 'gouden standaard' design is voor effectiviteitsvergelijkingen, is de vertaalslag naar de klinische praktijk vaak moeilijk. De behandeling van een chronische ziekte is een dynamisch proces waarbij behandeling aangepast wordt bij onvoldoende respons (treat to target), bijwerkingen of door andere patiënt- of medicatie-gerelateerde factoren. In strategie studies wordt met een dynamisch design de klinische praktijk zoveel mogelijk nagebootst. In plaats van een vaststaande statistische vergelijking van individuele geneesmiddelen, wordt de nadruk gelegd op de toepassing van verschillende behandel mogelijkheden in een dynamische, individuele 'real life' aanpak. Deze dynamische studies spelen een belangrijke rol in de vertaling van data uit RCTs naar de klinische praktijk. In *hoofdstuk 3* worden de belangrijkste resultaten van recente strategie studies in de behandeling van RA samengevat. De BeSt studie (acroniem voor Behandel Strategieën) waarop dit proefschrift is gebaseerd is een voorbeeld van een strategie studie.

De BeSt studie

In de BeSt studie zijn 508 patiënten met recent gediagnosticeerde reumatoïde artritis (korter dan 2 jaar), welke voldeden aan de 1987 classificatie criteria van de American College of Rheumatology (ACR), gerandomiseerd in vier behandelstrategieën: 1. sequentiële monotherapie (n=126), 2. step-up combinatie therapie (n=121), beide startend met methotrexaat monotherapie, 3. initiële combinatietherapie met prednison en 4. initiële combinatietherapie met de tumor necrosis factor (TNF) alpha remmer infliximab (n=128). In alle behandelarmen werden patiënten behandeld volgens een stapsgewijs protocol strevend naar lage ziekte activiteit. Elke 3 maanden werd de disease activity Score (DAS) bepaald. Bij een DAS van 2,4 of kleiner (lage ziekteactiviteit) werd de behandeling voortgezet en na 6 maanden afgebouwd tot een onderhoudsdosering. Bij een DAS groter dan 2,4 werd overgestapt op de volgende behandelstap van het protocol. Twintig ziekenhuizen in zuidwest Nederland namen deel aan de BeSt studie.

Primaire uitkomstmaten waren dagelijks functioneren, driemaandelijks gemeten met de health assessment questionnaire (HAQ), en progressie van gewrichtsschade, jaarlijks gemeten op röntgenfoto's van handen, polsen en voeten met de Sharp-van der Heijde methode (SHS). Secundaire uitkomstmaten waren remissiepercentages en kwaliteit van leven. De resultaten van de eerste twee jaar lieten een snellere verbetering in ziekteactiviteit, dagelijks functioneren en kwaliteit van leven zien en minder progressie van gewrichtsschade in de initiële combinatietherapiegroepen (groep 3 en 4) ten opzichte van de initiële monotherapiegroepen (groep 1 en 2). Als gevolg van de continue metingen van ziekteactiviteit en zo nodig aanpassing van de behandeling waren de klinische uitkomsten na een jaar vergelijkbaar in alle behandelgroepen en bleven stabiel gedurende 5 jaar follow-up (*hoofdstuk 4*). Na 5 jaar behandeling hadden de initiële combinatietherapie groepen minder gewrichtsschade dan de initiële monotherapiegroepen. Een gedetailleerde analyse van de schadeprogressie per jaar liet zien dat het verschil in schadeprogressie van de initiële combinatietherapieën t.o.v. de initiële monotherapieën gebaseerd is op een verschil in schadeprogressie in het eerste jaar, waar de combinatietherapie groepen een snellere afname van ziekteactiviteit lieten zien. In de daaropvolgende jaren is de jaarlijkse radiologische progressiesnelheid gemeten met de SHS vergelijkbaar in alle groepen. Er waren geen duidelijke verschillen in toxiciteit gevonden tussen de behandelgroepen.

Het vaststellen van een behandelgoal en de associatie van ziekteactiviteit met klinische en radiologische uitkomsten

Veel wetenschappelijke studies hebben de associatie tussen ziekteactiviteit, functionele capaciteit en het optreden van gewrichtsschade aangetoond. Dit vormt de achtergrond van het vroeg inzetten van effectieve behandelstrategieën om ziekteactiviteit vroeg en adequaat te onderdrukken, zodat functionele beperkingen en gewrichtsschade zoveel mogelijk voorkomen kunnen worden. Vroeg in het ziektebeloop worden functionele beperkingen vooral verklaard door actieve inflammatie (grotendeels reversibel), terwijl later in het ziektebeloop gewrichtsschade meer gaat bijdragen aan beperkingen in functioneren (grotendeels irreversibel).

In de BeSt studie werd gestreefd naar lage ziekteactiviteit (DAS $\leq 2,4$). Dit heeft geleid tot een gemiddelde HAQ score van 0,58 na 5 jaar behandeling. Om de associatie tussen ziekteactiviteit en functioneren in meer detail te bestuderen, is in *hoofdstuk 5* een longitudinale analyse van ziekteactiviteit en functioneren verricht. Met interactietermen is gekeken of de associatie tussen een verandering in DAS en een verandering in HAQ afhankelijk is van de follow-up duur en het absolute DAS niveau. We toonden aan dat een grotere afname in DAS geassocieerd is met een grotere afname in HAQ. Deze associatie is afhankelijk van het absolute DAS niveau, maar niet van de follow-up duur. Volgens het model is een afname in DAS van 2,5 naar 1,5 geassocieerd met een grotere verbetering in HAQ dan een daling van 3,5 naar 2,5, mogelijk door meer resterende ziekteactiviteit. Deze data suggereren dat het zinvol is om te streven naar maximale onderdrukking van ziekteactiviteit, zowel vroeg als later in het ziektebeloop.

De originele DAS wordt wel bekritiseerd om de ingewikkelde gewrichtsscore voor pijn: de Ritchie articular index (RAI). Voor de berekening van de RAI moeten 53 gewrichten gescoord worden op pijn, gegradeerd van 0 tot 3 per gewricht. Een aantal gewrichten wordt gegroepeerd waarbij alleen de hoogste score per groep telt. Bovendien worden er andere gewrichten gescoord dan de 44 gewrichten die op zwelling worden onderzocht met de DAS. In *hoofdstuk 6* hebben we drie vereenvoudigde versies van de DAS gevalideerd met een eenvoudiger gewrichtsscore voor pijn ter vervanging van de RAI: 1. een variant waarbij de gradering achterwege wordt gelaten (DAS 0-1), 2. een variant zonder gradering en groepering (DAS TJC53), en 3. een variant zonder gradering en groepering waarbij dezelfde 44 gewrichten worden onderzocht op pijn die ook op zwelling worden gescoord (DAS-TJC44). Deze drie varianten zijn vergeleken met de originele DAS. De correlaties tussen de alternatieve versies en de originele DAS waren hoog en de classificatie in klinische remissie, lage (LDA), matige (MDA) en hoge ziekteactiviteit (HDA) kwam grotendeels overeen. Ook de percentages van patiënten met snelle radiologische progressie (5 SHS punten in één jaar) in de verschillende ziekteactiviteitsniveaus waren vergelijkbaar met de verschillende DAS varianten. Deze resultaten suggereren dat een gesimplificeerde versie van de DAS een valide alternatief voor de originele DAS is. De DAS-TJC44 lijkt de meest praktische optie, omdat in deze versie dezelfde gewrichten voor pijn en zwelling gescoord worden.

Naast de verandering in de pijnlijke gewrichtsscore hebben we in *hoofdstuk 6* de originele DAS en zijn varianten vergeleken met de algemene indruk van de patiënt zelf van enerzijds ziekteactiviteit (PGA) en anderzijds algemene gezondheid (GH), beide op een visuele analoge schaal (VAS) van 0 tot 100 mm. Beide versies worden in de praktijk door elkaar gebruikt, maar het is onbekend hoe de vergelijkbaarheid is. Alhoewel in individuele patiënten de VAS scores behoorlijk konden afwijken, waren de verschillen als onderdeel van een ziekteactiviteitsscore klein, waarschijnlijk door het beperkte aandeel van de VAS in de totaalscore. Deze resultaten suggereren dat beiden gebruikt kunnen worden, zoals ook een recente studie van Khan, et al. (*Ann Rheum Dis 2012*) heeft laten zien.

In navolging van de originele DAS zijn er verschillende samengestelde indices voor het meten van ziekte activiteit gepubliceerd met eigen cut-offs voor remissie, LDA, MDA en

HDA. Al deze indices zijn gerelateerd aan functioneren en gewrichtsschade, maar er is geen uitgebreide directe vergelijking van de indices verricht. Er bestaat geen consensus over welke score de voorkeur heeft. In *hoofdstuk 7* hebben we 9 verschillende ziekteactiviteits-scores met elkaar vergeleken en zagen dat de classificatie in remissie, LDA, MDA en HDA aanzienlijk kon verschillen. De belangrijkste verschillen waren dat met CDAI en SDAI minder patiënten in remissie werden geclassificeerd en meer in LDA ten opzichte van de andere indices. Bovendien classificeerden DAS28 en DAS28 met CRP een kleiner percentage in LDA en meer in remissie en MDA. Ondanks de verschillen in classificatie was de associatie van de verschillende indices met dagelijks functioneren en progressie van gewrichtsschade opvallend vergelijkbaar, wat de vraag oproept of de verschillen in classificatie klinische relevantie hebben.

Deze resultaten vormen, naast de longitudinale associatie tussen DAS en HAQ (*hoofdstuk 5*) een extra argument om naar een strikt behandeldoel te streven, d.w.z. klinische remissie in plaats van LDA, omdat remissie geassocieerd is met minder functionele beperkingen en minder progressie van gewrichtsschade. Dit komt overeen met de internationale aanbevelingen van het 'Treat to target' initiatief van de European League Against Rheumatism (EULAR) waarin klinische remissie als behandeldoel wordt aanbevolen. Een grote clinical trial waarin de behandeldoelen remissie en lage ziekteactiviteit rechtstreeks worden vergeleken met als primaire uitkomsten dagelijks functioneren, progressie van gewrichtsschade en kwaliteit van leven ontbreekt helaas tot op heden. Hiermee zou op een directe wijze aangetoond kunnen worden wat de winst van streven naar remissie boven streven naar lage ziekte activiteit zou zijn.

Eerdere studies hebben laten zien dat er, na een vroege afname van HAQ door het starten van behandeling, gemiddeld na 3-6 jaar een toename in HAQ optreedt, Waarschijnlijk wordt dit verklaard door irreversibele HAQ achteruitgang door progressie van gewrichtsschade. Met aanhoudende targeted treatment en het beperken van gewrichtsschade kan irreversibele toename van functionele beperkingen uitgesteld worden en in een subgroep van patiënten misschien zelfs voorkomen worden. Het is veelbelovend dat na 8 jaar follow-up in de BeSt studie de HAQ stabiel blijft met een gemiddelde (SD) van 0,59 (0,59).

Remissie

In *hoofdstuk 7* zijn 13 remissiedefinities met elkaar vergeleken, waaronder vier varianten van de 2011 ACR/EULAR remissie criteria: de criteria voor de klinische praktijk en klinische trials, zowel met 28/28 als met 68/66 gewrichtsscores. De ACR/EULAR klinische trial definitie met 68/66 gewrichten bleek van alle definities de meest strikte met de laagste remissiepercentages, gevolgd door de andere varianten van de 2011 ACR/EULAR remissie criteria. De DAS28 met bezinking en CRP classificeerde de meeste patiënten in remissie. De belangrijkste vraag was of de verschillen in classificatie, wat mogelijk gebaseerd is op relevante resterende ziekteactiviteit in de minder strenge definities, geassocieerd is met slechtere uitkomsten in dagelijks functioneren en het meer gewrichtsschade. Met generalised estimating equation (GEE) analyses hebben we de associatie tussen de remissiedefinities, dagelijks functioneren (gemeten met HAQ) en schadeprogressie

(gemeten met de SHS) geanalyseerd, zowel op een continue als een dichotome schaal. Zoals verwacht was het hebben van remissie geassocieerd met beter functioneren en minder gewrichtsschade met alle definities. Alhoewel de aantallen patiënten die geclassificeerd werden als remissie met de verschillende definities aanzienlijk verschilden, kwamen de absolute geschatte HAQ en SHS progressie scores in grote mate overeen, evenals de geschatte kansen op een HAQ >0.5 en SHS progressie ≥ 3.0 . Een directe statistische vergelijking was helaas niet mogelijk. De klinische relevantie van de verschillen in HAQ en schadeprogressie met de verschillende definities lijkt beperkt. Dit roept vragen op over de validiteit van de verschillende remissie definities, in het bijzonder de meest strenge. Het suggereert dat de verschillen tussen strengere en minder strenge definities niet gebaseerd is op klinisch relevante residuele ziekteactiviteit, in ieder geval niet leidend tot een significante verandering in dagelijks functioneren en schadeprogressie. Welke remissiedefinitie heeft dan de voorkeur? Omdat alle definities tot zeer vergelijkbare uitkomsten leiden ondanks verschillen in classificatie is er geen eenduidig antwoord op deze vraag te geven. De keuze zal vooral afhangen van persoonlijke voorkeuren. De 2011 ACR/EULAR remissie definities moeten in de toekomst hun waarde nog bewijzen. Hoe kunnen remissiedefinities verbeterd worden? Klinische remissie hangt op groepsniveau (deels) samen met radiologisch remissie. Op individueel patiëntniveau laten alle klinische remissiedefinities echter residuele ziekteactiviteit toe die geassocieerd is met schadeprogressie (*hoofdstuk 7*). Daarom zou radiologische remissie onderdeel van een remissie definitie moeten zijn parallel aan klinische remissie, alhoewel het vaststellen van een definitie hiervoor moeilijk is. Naast een radiologische uitkomst zou een ideale remissiedefinitie een tijdscomponent moeten bevatten. Echte remissie is blijvend.

Het stoppen van medicatie

Behandeling volgens het 'treat to target' principe, met een vast behandeldoel en aanpassing van de behandeling tot dat het doel bereikt is, wordt geadviseerd in RA patiënten. Er bestaan echter geen richtlijnen over wat te doen als het behandeldoel bereikt is. Moet medicatie voortgezet worden of kan medicatie afgebouwd worden of zelfs helemaal worden gestopt? Stoppen heeft als voordelen dat er geen bijwerkingen meer kunnen optreden, patiënten geen medicatie hoeven in te nemen en de kosten beperkt blijven. Aan de andere kant kan het stoppen van medicatie bijdragen aan een opvlamming van de ziekte met potentieel schadelijke gevolgen. In de *hoofdstukken 8 en 9* worden respectievelijk het staken van infliximab bij patiënten met langdurig lage ziekteactiviteit en het staken van alle medicatie bij patiënten in langdurige klinische remissie bestudeerd.

Het stoppen van infliximab bij patiënten met langdurig lage ziekteactiviteit

Een TNF remmer gecombineerd met methotrexaat kan ziekteactiviteit snel en effectief onderdrukken en gewrichtsschade voorkomen, maar is duur en kan bijwerkingen geven. Daarom zou het snel stoppen van een TNF remmer voordelig kunnen zijn. In de BeSt studie werd infliximab gestopt als patiënten gedurende 6 maanden lage ziekteactiviteit hadden. In *hoofdstuk 8* is het staken van infliximab nader geanalyseerd, zowel in patiën-

ten die direct bij aanvang van de studie met infliximab zijn gestart (groep 4) als in patiënten waarbij infliximab werd gestart na falen van minimaal 3 conventionele DMARDs (groepen 1 t/m 3). Van alle patiënten die gestart waren met infliximab kon 45% stoppen, waarvan 80% minimaal een jaar; ongeveer de helft herstelde met infliximab in verband met een DAS >2,4 tijdens een mediane follow-up duur van 7,2 jaar. In het jaar na het stoppen van infliximab was er weinig progressie van gewrichtsschade, zowel in de patiënten met als zonder opvlamming. Herbehandeling met infliximab was succesvol in 84%. Voorspellers voor het optreden van een flare waren roken, de aanwezigheid van het zogenaamde 'shared epitope' en langdurige behandeling met infliximab (≥ 18 maanden). Deze resultaten komen in grote lijnen overeen met het beperkt aantal studies dat naar het stoppen van anti-TNF heeft gekeken. Er zijn echter grote verschillen in patiëntkarakteristieken, studieopzet en voorwaarden waarop anti-TNF gestopt mocht worden, waardoor de studies niet goed vergelijkbaar zijn. Naar aanleiding van deze resultaten en de overweging dat ook het tijdelijk staken van TNF remmers voordelig is met het oog op kosten en bijwerkingen, werd geconcludeerd dat het staken van infliximab overwogen moet worden in patiënten met langdurige lage ziekteactiviteit en weinig risicofactoren. Voorwaarde is dat de ziekteactiviteit streng gecontroleerd dient te worden.

Medicatie vrije remissie

Met de groeiende remissiepercentages door de inzet van vroege, effectieve behandelingen wordt de vraag of medicatie voortgezet moet worden in patiënten in langdurige remissie relevant. Het staken van medicatie is nauwelijks onderzocht in moderne behandelstrategieën. In de BeSt studie zijn de remissiepercentages vanaf het begin van de studie hoger dan op voorhand verwacht in deze populatie van patiënten met recent gediagnosticeerde actieve RA (*hoofdstuk 4*). Na 5 jaar was in alle behandelgroepen 48% van de patiënten in klinische remissie, gedefinieerd als DAS <1,6. Vanaf het 3^e jaar werd het mogelijk alle medicatie te staken bij patiënten die langdurig in remissie waren (>6 maanden). De laatste effectieve DMARD werd direct herstart als remissie verloren ging. Na 5 jaar was 10-19% in medicatievrije remissie (completers analyse) met een mediane duur van 23 maanden (*hoofdstuk 4*). In *hoofdstuk 9* zijn de patiënten met medicatievrije remissie in detail bestudeerd. Van alle patiënten hebben 23% medicatievrije remissie bereikt gedurende 5 jaar follow-up, waarvan 51% nog medicatievrij was op t=5 jaar (mediaan 23 maanden), 46% medicatie heeft moeten herstarten i.v.m. een flare en 3% was 'lost to follow-up'. Voorspellers voor een opvlamming waren de aanwezigheid van antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (anti-CCP), sulfasalazine als laatste DMARD, een lage baseline HAQ en een hoge gemiddelde DAS tot remissie werd bereikt. De DAS en de onderdelen van de DAS net voor het staken van de laatste DMARD hadden geen voorspellende waarde. Na het herstarten van de behandeling in verband met een flare bereikte de meerderheid binnen 3-6 maanden weer remissie. De herstarters hadden iets meer progressie van gewrichtsschade dan de patiënten die remissie behielden na het staken van de medicatie. Naast de tijdelijke toename in ziekte activiteit heeft het ongunstiger risicoprofiel voor het optreden van schade (meer anti-CCP positief en meer schade op het moment van staken) hier waarschijnlijk

aan bijgedragen. Een gecontroleerde stop studie zou nodig zijn om te onderzoeken of de flares en de kleine hoeveelheid gewrichtsschade ook waren opgetreden als de medicatie voortgezet zou zijn. Een dergelijke gerandomiseerde studie loopt momenteel in Nederland, op initiatief van de NVR (POEET-studie), waarbij anti-TNF gecontroleerd gestaakt wordt in patiënten in langdurige klinische remissie. De conventionele DMARDs worden in deze studie gecontinueerd. Destijds, toen biologicals nog niet beschikbaar waren, hebben Ten Wolde, et al. (*Lancet*, 1996) een dergelijke placebo-gecontroleerde stop-studie verricht waarbij alle medicatie werd gestaakt in patiënten in klinische remissie met een lange ziekte-duur, waarin stoppen met medicatie geassocieerd was met meer flares. Alhoewel de BeSt populatie duidelijk verschilt van deze populatie, suggereren de resultaten van Ten Wolde, et al. dat door het stoppen van de medicatie de hoeveelheid flares waarschijnlijk is toegenomen in de BeSt studie. Aan de andere kant laat deze studie zien dat een groot deel van de opvlammingen ook zou zijn opgetreden als de medicatie gecontinueerd zou zijn. Met deze overwegingen in het achterhoofd kan het stoppen van medicatie in patiënten in langdurige remissie overwogen worden. Dit moet wel gebeuren onder strikte controle van ziekteactiviteit en als een gezamenlijke beslissing van reumatoloog en patiënt na een zorgvuldige afweging van voor- en nadelen.

Klinische synovitis versus progressie van gewrichtsschade

De relatie tussen ziekteactiviteit, dagelijks functioneren en progressie van gewrichtsschade is uitgebreid onderzocht en vormt de basis van huidige behandelstrategieën. Alhoewel het een algemeen aanvaard concept is, hebben slechts weinig studies de associatie tussen klinische symptomen van synovitis (pijn, zwelling) en progressie van gewrichtsschade op individueel gewrichtsniveau met een goede methodologie onderzocht. In *hoofdstuk 10* zijn bevindingen van lichamelijk onderzoek van zwelling en pijn uit het eerste jaar gerelateerd aan progressie scores van erosies en gewrichtsspleetvernauwingen binnen hetzelfde gewricht, vastgesteld op röntgenfoto's van baseline en na 1 jaar follow-up. Zwelling en pijn waren beiden onafhankelijk geassocieerd met progressie van gewrichtsschade op gewrichtsniveau met vergelijkbare odds ratios. De associaties waren ongeveer even sterk voor erosies, gewrichtsspleetvernauwing en totale SHS progressie per gewricht. Ondanks dat een pijnlijk gewricht soms wordt beschouwd als een minder specifieke marker voor synovitis dan een gezwollen gewricht, laat *hoofdstuk 10* zien dat het vaststellen van pijn toegevoegde waarde heeft naast het vaststellen van zwelling alleen. Hoe langer zwelling en pijn aanwezig is, hoe groter de kans op progressie. Deze dosis-response relatie werd vastgesteld in het eerste jaar, wat het belang van vroege effectieve doelgerichte behandeling onderstreept. De associatie is sterker in de handen dan in de voeten, waarschijnlijk doordat het onderzoeken van gewrichten in de voeten moeilijker is.

Alhoewel er een duidelijke relatie tussen klinische symptomen van synovitis en schade-progressie bestaat, verklaart dit slechts een deel van de totale variabiliteit in gewrichtsschade. Vele bekende en onbekende factoren bepalen het risico op het optreden van gewrichtsschade: patiëntkenmerken, lokale factoren in het gewricht en behandeling. In *hoofdstuk 10* werd gezien dat bekende voorspellers voor gewrichtsschade, zoals anti-

stoffen (anti-CCP en reumafactor), acute fase eiwitten, leeftijd, de totale hoeveelheid gewrichtsschade en de SHS score per gewricht bij aanvang van de studie, naast zwelling en pijn ook gerelateerd zijn aan progressie van erosies en gewrichtsspleetvernauwing op individueel gewrichtsniveau. Naast deze factoren vergroot de aanwezigheid van zwelling en pijn het absolute risico op progressie met de bijbehorende odds ratios.

In *hoofdstuk 10* laten we tevens zien dat behandeling de associatie tussen klinische symptomen van synovitis en de progressie van gewrichtsschade beïnvloedt, zowel bij zwelling als bij pijn. In patiënten die initieel behandeld werden met de combinatie metho- trexaat en infliximab (groep 4) werd geen significante associatie tussen synovitis symptomen en schadeprogressie gevonden, in tegenstelling tot de andere 3 behandelgroepen. Deze resultaten bevestigen de dissociatie tussen klinische symptomen van inflammatie en progressie van gewrichtsschade op gewrichtsniveau, welke op patiëntniveau reeds beschreven was en onderstrepen het belang van het pro-inflammatoire cytokine TNF alfa in de pathofysiologie van gewrichtsschade.

Het vaststellen van progressie van gewrichtsschade in de klinische praktijk

Het regelmatig bepalen van gewrichtsschadeprogressie zou een standaard onderdeel moeten zijn bij het evalueren van een behandeling in de klinische praktijk. Een toename in gewrichtsschade gemeten op röntgenfoto's kan, onafhankelijk van de klinische respons, een verandering van medicatie rechtvaardigen, aangezien dit op termijn kan leiden tot functionele beperkingen. Toename van gewrichtsschade zonder objectieerbare klinische symptomen zou de enige hint kunnen zijn voor de aanwezigheid van subklinische inflammatie bij onvoldoende effectieve behandeling. Idealiter wordt progressie van gewrichtsschade vastgesteld met een gestructureerde scoringsmethode. Veel gebruikte methodes, zoals de Sharp-van der Heijde methode en de Larssen score, zijn uitgebreid, kosten relatief veel tijd en vereisen training, wat het gebruik in de klinische praktijk belemmert. In *hoofdstuk 11* wordt een vergelijking gemaakt tussen de uitgebreide, goed gevalideerde Sharp-van der Heijde score (SHS) en de 'simplified erosion and narrowing score' (SENS). SENS laat de gradering per gewricht achterwege, is ongeveer 3 keer sneller dan de SHS en is makkelijker te leren. De resultaten laten zien dat SENS een waardevolle gestructureerde methode is om gewrichtsschade vast te stellen in de klinische praktijk doordat de methode sneller is. Voor het gebruik in onderzoek is SENS minder geschikt omdat de methode minder sensitief is en het onderscheidend vermogen kleiner zal zijn door het weglaten van de gradering per gewricht.

Cardiovasculaire ziekte

Er wordt gedacht dat het (patho)fysiologische fenomeen inflammatie een rol speelt in diverse ziekten, waaronder atherosclerose. RA is geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten, vergelijkbaar met patiënten met diabetes mellitus. Naast een hogere prevalentie van traditionele cardiovasculaire risicofactoren, dragen overlap-pende inflammatoire pathways waarschijnlijk mee aan het verhoogde risico op cardiovasculaire aandoeningen in RA. Door dit verhoogde risico is het belangrijk extra aan-

dacht te besteden aan traditionele risicofactoren, waaronder veranderingen in lifestyle en de optimale behandeling van hypertensie, hypercholesterolemie en diabetes mellitus. Bovendien is het belangrijk om de rol van RA behandeling in relatie tot cardiovasculaire risicofactoren en -ziekten in ogenschouw te nemen. *Hoofdstuk 12* laat een associatie tussen ziekteactiviteit en bloeddruk zien. Alhoewel het effect weliswaar klein is, werd de associatie gevonden voor zowel systolische als diastolische bloeddruk, suggererend dat een lager niveau van inflammatie samengaat met een gunstiger cardiovasculair risicoprofiel. Er werd tevens een afname in systolische en diastolische bloeddruk gevonden in patiënten die behandeld zijn met de initiële combinatie methotrexaat en de TNF remmer infliximab. In de andere behandelgroepen werd geen bloeddrukdaling gezien. Deze resultaten moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden omdat de BeSt studie niet opgezet is om bloeddrukverschillen te meten en de observaties zijn gebaseerd op enkelvoudige bloeddrukmetingen zonder meetprotocol. Desondanks kan dit, 'dankzij' het hoge risico op cardiovasculaire ziekten in RA, een klinisch relevante observatie zijn.

Vroeg starten?

De BeSt studie illustreert dat met effectieve behandeling vroeg in het ziektebeloop een significante verbetering in klinische parameters en het beperken van progressie van gewrichtsschade haalbaar is in een groep patiënten met actieve RA. Bij aanvang van de studie voldeden alle patiënten aan de 1987 classificatie criteria voor RA. De ontwikkeling van RA kan gezien worden op een tijdslijn, beginnend met een onbekend pathofysiologisch event, via de vorming van auto-antistoffen, via subklinische inflammatie tot een combinatie van symptomen en eigenschappen dat 'RA' wordt genoemd, waarbij deze ontwikkeling vaker voorkomt bij diegenen met een genetische predispositie voor RA. Onderdeel van de 1987 classificatie criteria zijn relatief late manifestaties van de ziekte, zoals gewrichtsschade en reumanoduli, waardoor de diagnose in een vroeg stadium gemist kan worden. Het niet identificeren en daardoor niet behandelen van vroege RA kan leiden tot progressie naar een ernstige destructieve ziekte. De window-of-opportunity hypothese suggereert het bestaan van een periode ergens op deze tijdslijn waarbij met de juiste behandeling een blijvend immunologisch voordeel bewerkstelligd kan worden. Met het wachten met behandelen tot patiënten aan de 1987 classificatiecriteria voldoen wordt de window-of-opportunity mogelijk (deels) gemist. In de BeSt studie werd gestreefd naar vroege behandeling in patiënten die minder dan 2 jaar klachten van artritis hebben, maar doordat ze aan de 1987 classificatie criteria moesten voldoen was een deel van de patiënten het stadium van vroege RA al gepasseerd. Ondanks dat er bij een aantal patiënten opvallende behandelresultaten werd gezien, bleef bij veel patiënten de ziekte sluimeren en bleef radiologische schade ontstaan. Wanneer behandeling gestart moet worden in patiënten met (ongedifferentieerde) artritis om een langdurig voordeel te bewerkstelligen en gewrichtsschade te voorkomen blijft onduidelijk. De PROMPT studie heeft laten zien dat in anti-CCP positieve patiënten met artritis die nog niet aan de 1987 criteria voldeden baat hebben bij vroege behandeling met methotrexaat waarmee ziekteactiviteit en radiologische progressie onderdrukt kunnen

worden. De meeste patiënten ontwikkelden echter alsnog RA volgens de 1987 criteria na het staken van methotrexaat, wat laat zien dat methotrexaat onvoldoende in staat is het ziektebeloop te beïnvloeden. De meest effectieve therapie in dit ziektestadium moet nog worden vastgesteld. Om RA eerder te kunnen classificeren zijn de 2010 classificatie criteria ontwikkeld, mede om vroegere behandeling te stimuleren. Idealiter zou behandeling gestart moeten worden direct na het optreden van de eerste immunologische verandering welke op den duur leidt tot de progressie naar RA, of nog beter, behandeling zou deze verandering moeten voorkomen. Voordat dit bereikt is, ligt de uitdaging in het identificeren en begrijpen van de essentiële stappen in de pathofysiologie van RA. De volgende stap is dan de ontwikkeling van gerichte therapie die het optreden van deze masterswitches kan voorkomen.

Toekomstperspectieven

Om de ingezette weg van het verbeteren van behandel mogelijkheden en daarmee de prognose van recent gediagnosticeerde RA te verbeteren voort te zetten is het essentieel meer inzichten in de pathofysiologie te krijgen, en zoals reeds genoemd, de noodzakelijke stappen die tot RA leiden te identificeren. Dan kan een fase betreden worden waarbij gerichte therapie kan leiden tot de genezing en/of preventie van de ziekte.

Tot dan moeten de bestaande therapieën zo efficiënt mogelijk toegepast worden, wat niet makkelijk is met het steeds groter aantal therapieën in het arsenaal van de reumatoloog. Verdere implementatie van vroege doelgerichte therapie strevend naar klinische remissie is de eerste stap in de optimalisatie van behandeling. Met de ontwikkeling van behandelrichtlijnen is een goede stap voorwaarts gezet, maar er is op dit terrein nog veel winst te behalen. Het frequent meten van ziekteactiviteit zou de basis van behandelbeslissingen moeten vormen. De 2010 ACR/EULAR classificatie criteria voor RA hebben de weg vrijgemaakt voor studies naar het vroeger inzetten van DMARDs en biologicals, alleen of in combinatie, in een duidelijk gedefinieerde groep, wat vertaald kan worden naar de klinische praktijk in de komende decennia. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of het starten van de behandeling als aan deze criteria voldaan wordt vroeg genoeg is of dat behandeling nog eerder gestart zou moeten worden. Een andere uitdaging is om effectieve strategieën te ontwikkelen in de patiënten bij wie het nog niet lukt klinische remissie te behalen of behouden.

Alle bestaande klinische remissiedefinities laten residuele ziekteactiviteit toe, potentieel leidend tot gewrichtsschade, een argument om in de toekomst naar radiologische remissie te streven parallel aan klinische remissie. Eerst moet worden vastgesteld dat radiologische remissie te realiseren is met behandeling en dat het streven naar radiologische remissie leidt tot betere uitkomsten voor patiënten dan het streven naar klinische remissie alleen. Als dat zo blijkt te zijn, zijn de volgende uitdagingen het opstellen van een radiologische remissie definitie, bij voorkeur gecombineerd met een klinische definitie, het overtuigen van klinici van het nut van regelmatig en gestructureerd meten van gewrichtsschade en het implementeren in de klinische praktijk door wereldwijde training in relatief eenvoudige gestructureerde meetmethoden zoals de SENS.

De reumatoloog heeft de taak een continue afweging te maken tussen effectiviteit, bijwerkingen, risico op over- en onderbehandeling en kosten - een bijna onmogelijke opgave met de steeds verder toenemende behandelopties. Nieuwe strategie studies met een dynamische opzet die de klinische praktijk zoveel mogelijk benaderen zoals de BeSt studie, zullen leiden tot nieuwe evidence-based strategieën voor de klinische praktijk die de reumatoloog kan ondersteunen in het kiezen van de optimale behandeling. Het is onduidelijk wat de precieze rol van de nieuwere biologicals in behandelstrategieën zou moeten zijn. Een klinische studie waarin een directe vergelijking wordt gemaakt tussen de beschikbare biologicals, inclusief anti-TNF, bij voorkeur in een dynamisch design zou van grote waarde zijn, zowel in vroege als in meer gevorderde ziekte. Het groeiende aantal beschikbare middelen maakt de inclusie van alle potentiële kandidaten in één studie moeilijk.

In de BeSt studie is er deels sprake van behandeling toegespitst op de individuele patiënt, omdat behandelbeslissingen genomen werden op basis van individuele metingen van ziekteactiviteit. Ondanks dat de behandeling deels aangepast werd op het individu, volgden alle patiënten een protocol met vooraf vastgestelde behandelstappen en de veranderingen in medicatie werden in alle patiënten gebaseerd op DAS cut-offs van 2,4 en 1,6, waarbij het optreden van radiologische schade buiten beschouwing werd gelaten. Gepersonaliseerde behandeling is nodig om onder- en overbehandeling te voorkomen en om de kosten van de gezondheidszorg beheersbaar te houden. Verdere ontwikkeling van voorspelmodellen, mogelijk met name door het introduceren van genetische en biologische risicofactoren in plaats van het uitbreiden van predictiemodellen met klinische parameters, kan bijdragen aan behandeling die meer gericht is op het individu in de toekomst. De moeilijkheid ligt in de identificatie van deze belangrijke biologische kenmerken en de toepasbaarheid hiervan in de klinische praktijk.

Conclusie

Dit proefschrift beschrijft diverse aspecten van de moderne behandeling van RA vanuit het perspectief van een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin vier verschillende behandelstrategieën worden vergeleken. Starten met combinatietherapie leidt tot een vroegere verbetering van klinische uitkomsten met een gunstig effect op de progressie van gewrichtsschade na 5 jaar follow-up ten opzichte van starten met monotherapie. Met de beschikbaarheid van nieuwe behandelmogelijkheden, waaronder biologicals, de vroege agressieve start van behandeling en doelgerichte behandeling zijn de vooruitzichten voor patiënten met recent gediagnosticeerde RA aanzienlijk verbeterd de laatste decennia. Het doel van behandeling is veranderd van symptoombestrijding naar het steeds beter controleren van de ziekte; RA zelf lijkt hierdoor veranderd en neemt steeds meer afstand van het traditionele klinische beeld van een chronisch progressieve, destructieve ziekte. Onderdrukking van ziekteactiviteit en schadeprogressie kan in de meerderheid van de patiënten worden bereikt en klinische remissie is een realistisch behandelgoal geworden. Medicatievrije remissie, wat werd gezien in bijna 20% van de patiënten, is realiteit geworden, waardoor genezing benaderd wordt. Verdere exploratie

van de biologische en immunologische achtergrond van RA en het vroeger inzetten van agressieve therapie meer gericht op het individu kan RA veranderen in een te genezen of zelfs te voorkomen ziekte in de toekomst.