

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/24405> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Wevers- de Boer, Kirsten Vera Caroline

Title: Improving disease outcomes in early phases of rheumatoid arthritis

Issue Date: 2014-03-06



Nederlandse samenvatting

VERBETERING VAN ZIEKTE-UITKOMSTEN IN EEN VROEGE FASE VAN REUMATOÏDE ARTRITIS

Reumatoïde artritis (RA) is een potentieel invaliderende auto-immuunziekte die gekenmerkt wordt door symmetrische gewrichtsontstekingen waarbij hand- en voetgewrichten meestal betrokken zijn. De behandeling van RA heeft de afgelopen decennia een enorme verandering doorgemaakt. Vele onderzoeken hebben aangetoond dat het behandelen van patiënten vroeg in het ziektebeloop, zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose, betere ziekte-uitkomsten geeft. In 2010 hebben de European League Against Rheumatism (EULAR) en de American College of Rheumatology (ACR) gezamenlijk nieuwe classificatie criteria voor RA ontworpen, met als doel patiënten vroeger in het ziektebeloop te classificeren, zodat behandeling eerder kan worden gestart. Ook het behandelen met een combinatie van middelen in plaats van monotherapie heeft geleid tot een snellere onderdrukking van ziekteverschijnselen, minder gewrichtsschade en minder invaliditeit. Verder heeft de ontdekking van relatief nieuwe middelen, biologicals genaamd, bijgedragen aan de verbetering van ziekte-uitkomsten. Tot slot is gebleken dat het streven naar lage of geen meetbare ziekte activiteit, door patiënten intensief te vervolgen en medicatie zo nodig aan te passen ('tight control'), heeft bijgedragen aan deze vooruitgang.

Het gevolg is dat de ziekte RA, voorheen bekend als een chronische en invaliderende aandoening, steeds minder vaak een chronisch beloop kent en dat symptomen steeds beter en vroeger in het ziektebeloop onderdrukt kunnen worden in het merendeel van de patiënten. Het behalen van remissie en zelfs medicatie vrije remissie zijn haalbare behandeldoelen geworden die in toenemende aantallen patiënten worden bereikt.

Deze enorme verbetering in prognose roept echter de vraag op of de ziekte niet nóg beter, nóg eerder en in nóg meer patiënten kan worden onderdrukt. Mogelijk leiden behandeling in het stadium dat patiënten nog niet aan de classificatie criteria voor RA voldoen, sturen van behandeling op remissie in plaats van op lage ziekte activiteit en combinatie behandeling met prednison of een biological vroeg in het ziekte-beloop, tot een verdere verbetering van ziekte-uitkomsten. De ultieme vraag is zelfs of, met de juiste behandeling op het juiste tijdstip, genezing kan worden bereikt.

In dit proefschrift, waarin resultaten van het eerste jaar van de Induction therapy with Methotrexate and Prednisone in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease (IMPROVED) studie worden getoond, hopen we een stap dichterbij de beantwoording van bovenstaande vragen te komen. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste uitkomsten samengevat en bediscussieerd.

BEHANDELING VAN ONGEDIFFERENTIEERDE ARTRITIS

Het wetenschappelijk bewijs voor het effect van behandeling in het stadium van ongedifferentieerde artritis (UA) is nog maar zeer beperkt, zo blijkt uit een systematische review van studies over behandeling van patiënten met UA (*hoofdstuk 2*). Het aantal studies is klein, onderzochte behandelingen of behandelstrategieën en uitkomsten zijn zeer heterogeen, en de effecten van behandeling zijn uitsluitend op korte termijn geëvalueerd.

Met de IMPROVED studie, waarin zowel patiënten met vroege RA als patiënten met UA geïnccludeerd zijn, wordt zeer waardevolle kennis toegevoegd aan het beperkt aanwezige bewijs dat starten van behandeling nog voordat patiënten voldoen aan de classificatie criteria voor RA zinvol is.

DE IMPROVED STUDIE

De IMPROVED studie is een gerandomiseerde klinische studie waarin patiënten met UA en met vroege RA zijn geïnccludeerd. RA is gedefinieerd als voldoende aan de ACR 1987 classificatie criteria voor RA, UA als hebbende op zijn minst één gewricht met artritis en één ander pijnlijk gewricht, zonder aanwijzingen voor een andere reumatologische aandoening. Patiënten zijn behandeld volgens een 'tight control' strategie, waarbij behandeling gestuurd is op remissie, gedefinieerd als een ziekteactiviteit score ('Disease Activity Score', DAS) < 1.6. Alle patiënten werden initieel behandeld met methotrexaat (MTX) 25 mg/week en prednison 60 mg/dag, in 7 weken afgebouwd tot 7.5 mg/dag. Patiënten die met deze initiële behandeling remissie bereikten, bouwden eerst prednison geheel af. Patiënten die hierna remissie behielden, bouwden 4 maanden later ook MTX geheel af. Binnen een jaar na het starten van medicatie kon zo medicatie vrije remissie worden bereikt. Patiënten die remissie niet behielden na het afbouwen van prednison, herstartten prednison 7.5 mg/dag.

Patiënten die geen remissie bereikten na de initiële behandeling, werden gerandomiseerd in twee armen. In arm 1 werden twee anti-reumatische middelen ('Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs', DMARDs), sulfasalazine (SSZ) en hydroxychloroquine (HCQ), toegevoegd aan MTX en prednison; in arm 2 werd prednison vervangen door de biological adalimumab en werd MTX gecontinueerd.

De belangrijkste ziekte-uitkomsten zijn remissie, medicatie vrije remissie en progressie van gewrichtsschade. Andere uitkomsten zijn onder andere patiënt gerapporteerde uitkomsten ('patient reported outcomes', PRO), zoals dagelijks functioneren en ziekte gerelateerde kwaliteit van leven.

Inclusie en reclassificatie

In totaal zijn 610 patiënten geïncludeerd in de IMPROVED studie, waarvan 60% voldeed aan de 1987 criteria voor RA (*hoofdstuk 3*). Na publicatie van de 'nieuwe' 2010 criteria zijn patiënten opnieuw geïnclassificeerd, waarbij 79% voldeed aan de 2010 classificatie criteria (RA patiënten) en 20% niet (UA patiënten) (1% van de patiënten was niet classificeerbaar door missende waarden). UA patiënten bleken niet, zoals verwacht, een kortere symptoomduur te hebben, maar hadden ten tijde van de inclusie een lagere ziekteactiviteit dan RA patiënten. Ook waren reumafactoren (RF) en antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten ('Anti-Citrullinated Protein Antibodies', ACPA) in slechts enkele UA patiënten aanwezig, vergeleken met 70% aanwezigheid van deze antistoffen in RA patiënten.

Remissie, medicatie vrije remissie en schade progressie

Na 4 maanden behandeling met MTX en prednison bereikten 61% van de patiënten remissie (vroeg remissie), waarbij de remissie percentages niet verschilden tussen RA en UA patiënten (*hoofdstuk 3*). Negenentwintig procent van de patiënten bereikten geen vroeg remissie en werden gerandomiseerd, 83 in arm 1 (MTX, SSZ, HCQ en lage dosering prednison) en 78 in arm 2 (MTX en adalimumab), en 50 (8%) patiënten bereikten geen remissie maar werden niet gerandomiseerd volgens het studieprotocol (*hoofdstukken 3 en 4*). Zeventien van deze patiënten waren volgens de reumatoloog klinisch in remissie, waarna werd gestart met het afbouwen van prednison. In de overige patiënten werd het protocol om verschillende andere redenen niet gevolgd.

Na een jaar waren van alle patiënten 54% in remissie en 20% zelfs in medicatie vrije remissie. In slechts 5% van de patiënten was radiologische progressie aanwezig. Met een mediane Sharp van der Heijde progressie score (SHS) van 1 was de mate van progressie minimaal. Slechts 1 patiënt had een progressie score ≥ 5 (18 punten). Er waren geen verschillen tussen patiënten met UA en RA. Patiënten die na 4 maanden remissie bereikten, waren na 1 jaar het meest frequent in remissie (68%). Van hen behaalden 32% medicatie vrije remissie. Patiënten die gerandomiseerd waren voor behandeling met MTX en adalimumab bereikten vaker remissie na 1 jaar dan patiënten die gerandomiseerd waren voor MTX, SSZ, HCQ en lage dosering prednison (41% versus 25%). De hoeveelheid radiologische schade na 1 jaar verschilde niet tussen de randomisatie armen.

Vergeleken met eerder onderzoek worden remissie en medicatie vrije remissie in het eerste jaar van de IMPROVED studie in hoge percentages bereikt en wordt radiologische progressie zeer goed onderdrukt. In enkele voorgaande studies zijn vergelijkbaar hoge remissie percentages bereikt, maar medicatie is in deze studies niet afgebouwd dan wel gestopt. Wel zijn over het algemeen patiënten met een hogere ziekte activiteit geïncludeerd. Medicatie vrije remissie is in eerdere studies beschreven in 17-29%, maar nooit eerder zijn deze percentages binnen 1 jaar na het starten van medicatie bereikt.

De resultaten kunnen worden verklaard door de intensieve, remissie gestuurde behandeling, die patiënten in de IMPROVED studie al vroeg in het ziektebeloop hebben gekregen. In voorgaand onderzoek zijn de positieve effecten van behandeling met lage dosering prednison ten opzichte van placebo in RA patiënten aangetoond, evenals de positieve effecten van combinatie therapie met lage dosering prednison ten opzichte van monotherapie. De recent gepubliceerde, gerandomiseerde en placebo gecontroleerde CAMERALL studie toont tevens aan dat remissie gestuurde behandeling met MTX en lage dosering prednison superieur is aan MTX monotherapie, waarbij het bereikte percentage remissie na 2 jaar vergelijkbaar is met het behaalde percentage remissie na 1 jaar in de IMPROVED studie.

Maar er zijn meerdere verklaringen mogelijk voor onze resultaten. Omdat patiënten vroeg in het ziektebeloop en met een relatief lage ziekte activiteit zijn geïncubeerd, wordt het behandelgoal remissie (ofwel een DAS < 1.6) wellicht makkelijker bereikt en is schade progressie misschien nog nauwelijks aanwezig. Ook kan de vroege inclusie hebben geleid tot deelname van patiënten die ook spontaan remissie zouden hebben bereikt, zonder enige vorm van behandeling.

In 2011 is door de ACR en EULAR een voorstel gedaan voor nieuwe remissie criteria in klinische trials, omdat er tot dan toe geen uniforme definitie voor remissie voorhanden was en omdat een aantal huidige definities eerder lage ziekteactiviteit dan remissie vertegenwoordigen. Een van de twee voorgestelde definities is de zogenaamde 'Boolean based' definitie. In de IMPROVED studie bereikten na 4 maanden en na 1 jaar respectievelijk 26% en 24% van de patiënten remissie volgens deze definitie (*hoofdstukken 3 en 4*). Het merendeel van de patiënten die in remissie waren volgens de DAS definitie maar niet volgens de Boolean based definitie, bereikten geen remissie omdat de visueel analoge schaal (VAS) voor globale ziekte activiteit als enig criterium verhoogd was (≥ 10 mm op een schaal van 100 mm). Vergelijkbare resultaten zijn recentelijk ook in de DREAM studie gezien, waarbij een deel van deze patiënten klinisch wel in remissie bleken te zijn. De Boolean based definitie lijkt dus een striktere definitie te zijn dan de DAS definitie, maar is wellicht te strikt, waardoor een deel van de patiënten die klinische in remissie zijn, wellicht volgens deze definitie niet in remissie zijn.

Geen remissie tijdens het eerste studie jaar

Ondanks goede resultaten in het merendeel van de patiënten, bereikten 16% van de patiënten op geen enkel moment tijdens het eerste studie jaar remissie, zoals beschreven in *hoofdstuk 4*. Deze patiënten werden gekenmerkt door een hogere ziekte activiteit aan het begin van de studie (gemiddelde DAS 3.7 (0.9) versus 3.2 (0.9)), een langere symptoomduur (mediane duur 24 (12-44) versus 17 (8-31) weken) en ze waren vaker vrouw (89% versus 63%) vergeleken met patiënten die een of meerdere keren remissie bereikten. Wellicht hadden deze patiënten baat gehad bij het starten van behandeling in een vroegere fase of bij andere medicatie, bijvoorbeeld een andere biological dan adalimumab.

Patiënt gerapporteerde uitkomsten

Resultaten in *hoofdstuk 5* laten zien dat het dagelijks functioneren (gemeten met de Health Assessment Questionnaire, HAQ) en de ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (gemeten met de Short Form-36, SF-36) in deze populatie met vroege artritis lager is dan in de normale populatie. Ziekte gerelateerde kwaliteit van leven kan onderverdeeld worden in mentale en fysieke gezondheid, waarbij alleen de fysieke component aangedaan bleek te zijn in patiënten in de IMPROVED studie. Na 1 jaar behandeling waren zowel het dagelijks functioneren als de fysieke gezondheid in de totale studie groep verbeterd. De grootste verbetering vond plaats in patiënten die vroege remissie bereikten, waarbij na 1 jaar gemiddelde waarden gemeten werden die vergelijkbaar waren met die in de normale populatie. In gerandomiseerde patiënten werd geen verschil gezien tussen de randomisatie armen. Het bereiken van remissie gedurende het eerste jaar was geassocieerd met beter dagelijks functioneren en betere ziekte gerelateerde kwaliteit van leven. Concluderend leidt het bereiken van remissie en in het bijzonder van vroege remissie, tot de grootste verbetering en in een deel van de patiënten zelfs tot normalisatie van dagelijks functioneren en ziekte gerelateerde kwaliteit van leven in patiënten met vroege RA.

Resultaten in *hoofdstuk 7* laten zien dat patiënten met vroege artritis weinig depressieve symptomen hebben. De ernst van depressieve symptomen daalde wanneer patiënten een lagere ziekte activiteit hadden en het behalen van remissie resulteerde in significant minder depressieve klachten. Depressieve klachten traden voornamelijk op door symptomen van artritis, zoals pijn en malaise. Dit suggereert dat depressieve symptomen het beste kunnen worden tegengegaan door het optimaal behandelen van symptomen van artritis.

Afname van metacarpale botdichtheid

Viermaandelijke metingen van botmineraaldichtheid (BMD) in de metacarpalen tijdens het eerste jaar van de IMPROVED studie suggereren dat ruim de helft van de patiënten een afname van metacarpale BMD had (metacarpaal BMD verlies) na 4 maanden en na 1 jaar (respectievelijk 56% en 55%) (*hoofdstuk 9*). Mogelijk was er bij sommige patiënten ook sprake van een toename van metacarpaal BMD na 1 jaar (14% van de patiënten). Aangezien deze resultaten gebaseerd zijn op geïmputeerde data en de geobserveerde verschillen soms klein zijn, dienen ze met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Het feit dat mogelijk ruim de helft van de patiënten met vroege artritis, ondanks een relatief lage ziekte activiteit, metacarpaal BMD verlies had na 4 maanden van vroege en intensieve behandeling, kan wellicht verklaard worden door de tijdelijke hoge dosering prednison waarmee ze behandeld zijn. Slechts een kleine deel van de patiënten (13%) leek het totale verlies (of meer) tijdens de daarop volgende maanden weer te herwinnen. Uit data met een langere follow up duur zal duidelijk moeten worden of het metacarpaal BMD verlies zich ook bij de overige patiënten nog hersteld. Ook de initiële ziekte activiteit kan hebben bijgedragen aan het hoge percentage patiënten met metacarpaal BMD verlies, hoewel de

resultaten suggereren dat ziekte activiteit bij aanvang van de studie geen voorspeller is van metacarpaal BMD verlies na 4 maanden.

Patiënten die na 4 maanden vroege remissie bereikten en medicatie afbouwden, leken na 1 jaar meer metacarpaal BMD verlies te hebben dan patiënten die werden gerandomiseerd. Dit kan verklaard worden door de intensieve combinatie therapie met lage dosering prednison dan wel met adalimumab, waarmee gerandomiseerde patiënten werden behandeld. Maar ook het feit dat patiënten die vroege remissie bereikten medicatie afbouwden, en dat een deel van hen remissie verloor, kan hebben bijgedragen.

Hoewel gebaseerd op kleine aantallen patiënten, suggereren de resultaten dat met adalimumab behandelde patiënten het kleinste metacarpaal BMD verlies hadden en het meest frequent een toename van metacarpale botdichtheid na 1 jaar (54%, vergeleken met 21% van de gerandomiseerde patiënten behandeld met combinatie therapie met lage dosering prednison en 12% van de patiënten in vroege remissie). Dit is in lijn met eerder onderzoek, waaruit is gebleken dat behandeling met anti-TNF- α middelen mogelijk gegeneraliseerde en lokale afname van botdichtheid remt.

Bijwerkingen

Na 4 maanden behandeling met MTX en prednison werden in 56% van de IMPROVED patiënten bijwerkingen gerapporteerd (*hoofdstuk 3*). De meeste bijwerkingen waren mild en tijdelijk van aard, maar in 3% van de patiënten was er sprake van ernstige bijwerkingen. Twee patiënten overleden, een ten gevolge van een pneumonie (waarvoor patiënte niet behandeld wenste te worden) en een ten gevolge van een myocard infarct, dat bij obductie veroorzaakt bleek te zijn door een reuscel arteriitis van de coronair arteriën. Veertien van de 16 ernstige bijwerkingen werden mogelijk veroorzaakt door prednison (infecties, hart en vaat ziekten, kopnecrose van de heup, diabetische complicaties).

Na 1 jaar behandeling in de IMPROVED werden in 57% van de patiënten bijwerkingen gerapporteerd (*hoofdstuk 4*). In patiënten die vroege remissie bereikten en vervolgens medicatie afbouwden, werden de minste bijwerkingen gerapporteerd (53%). Er werd geen verschil gezien in bijwerkingen tussen de randomisatie armen (74% in arm 1 and 68% in arm 2). In 4% van de patiënten vonden ernstige bijwerkingen plaats. Drie patiënten overleden, allen ten gevolgen van een maligniteit: een plaveiselcel carcinoom van de tong (vroege remissie groep), een hersentumor (arm 2: MTX+adalimumab) en een ovariumcarcinoom (in vroege remissie maar niet gerandomiseerd volgens protocol). Ernstige mogelijk aan prednison gerelateerde bijwerkingen waren: pneumonie, hersentumor, percutane coronaire interventie in verband met een hartinfarct, exacerbatie van 'chronic obstructive pulmonary disease' (COPD) op basis van een luchtweginfectie en een cerebrovasculair accident (CVA).

Concluderend lijkt de initiële behandeling met MTX en prednison op korte termijn veilig te zijn. In het vervolg van de IMPROVED studie zullen ook lange termijn gevolgen van prednison geëvalueerd worden (5 jaar follow up). Voorgaand onderzoek heeft tot nu toe geen lange

termijn complicaties laten zien van kortdurende behandeling met lage dosering prednison. Verder suggereren de resultaten dat er geen verschil in bijwerkingen is tussen behandeling met een combinatie van DMARDs met een lage dosering prednison en behandeling met MTX in combinatie met adalimumab.

BEPERKINGEN VAN DE IMPROVED STUDIE

Om de grootte van de studie te beperken, is er in de IMPROVED studie geen controle groep geïnccludeerd om uitkomsten van de initiële behandeling met MTX en prednison te kunnen vergelijken met placebo. In voorgaand onderzoek is aangetoond dat combinatie behandeling met MTX en prednison zeer effectief is in patiënten met RA. Daarom is ervoor gekozen om de optimale vervolg strategie te onderzoeken in een gerandomiseerde vervolg fase van het onderzoek. Door het ontbreken van een controle groep kan er geen uitspraak worden gedaan over hoeveel patiënten zonder behandeling remissie zouden hebben bereikt.

Wegens praktische redenen zijn alleen de onderzoeksverpleegkundigen, die viermaandelijke uitkomsten zoals DAS en HAQ evalueerden, geblindeerd voor de gegeven behandeling. Artsen en patiënten waren zich hiervan wel bewust. Kort na de introductie van biologicals is in de BeSt studie beschreven dat patiënten een voorkeur hadden voor behandeling met een biological en een afkeur tegen prednison. Resultaten van de IMPROVED studie zouden dus vertekend kunnen zijn door het feit dat patiënten en artsen op de hoogte waren van de gegeven behandeling. Patiënten weigerden echter zelden de medicatie waarvoor zij geloot hadden.

In de IMPROVED studie is remissie gedefinieerd als een DAS <1.6. Voorgaand onderzoek heeft aangetoond dat deze definitie correspondeert met de in 1981 door de ACR opgestelde criteria voor klinische remissie. Er wordt echter gedacht dat een DAS <1.6 eerder lage ziekteactiviteit dan remissie representeert, omdat patiënten die aan deze definitie voldoen maximaal twee gezwollen of pijnlijke gewrichten kunnen hebben. De in 2011 voorgestelde nieuwe definities voor remissie zijn na het starten van de IMPROVED studie gepubliceerd. In de toekomst is meer onderzoek nodig naar de validiteit van de nieuwe definities en zal moeten blijken of de verschillende definities gepaard gaan met verschillen in ziekte-uitkomsten zoals dagelijks functioneren en radiologisch schade progressie.

Tot slot is tijdens het eerste jaar van de IMPROVED studie relatief frequent afgeweken van het studieprotocol. Dit is waarschijnlijk veroorzaakt door het feit dat de geprotocolleerde behandeling van studie patiënten is geïntegreerd in de dagelijkse klinische praktijk. De behandelende reumatologen waren het soms oneens met de DAS verricht door de onderzoeksverpleegkundige, of beoordeelden dat de DAS verhoogd was door een andere oorzaak dan ziekteactiviteit van RA. In dat geval weken ze af van het studie protocol omdat de patiënt klinisch in remissie was. Ook het feit dat behandeling gestuurd werd op een DAS <1.6 kan

hebben geleid tot protocol afwijkingen, bijvoorbeeld omdat een arts aarzelde om medicatie na te passen als de DAS slechts minimaal hoger of lager dan 1.6 was.

Vijftig patiënten zijn na 4 maanden niet in een behandelgroep worden ingedeeld omdat ze geen remissie bereikten maar ook niet volgens protocol gerandomiseerd werden. Ze zijn daarom als aparte groep geanalyseerd. Ziekte-uitkomsten in deze groep patiënten waren na 1 jaar vergelijkbaar met patiënten in arm 1 (DMARDs en een lage dosering prednison), maar waren wellicht beter geweest wanneer deze patiënten wel volgens protocol waren behandeld.

UA VERSUS RA

Naar verwachting hebben UA patiënten een kortere symptoomduur en bereiken ze vaker remissie dan patiënten met vroege RA. De symptoomduur van UA en RA patiënten ten tijde van inclusie in de IMPROVED was echter vergelijkbaar (mediane duur 16 (8-28) versus 18 (9-34) weken). Vierenzestig procent van de UA patiënten en 66% van de RA patiënten hadden een symptoomduur langer dan 12 weken. Volgens de zogenaamde 'window of opportunity' theorie kan de juiste behandeling tijdens de 'window of opportunity', waarvan is geopperd dat deze de eerste 12 weken na het ontstaan van klachten beslaat, voorkomen dat klachten chronisch worden en de ziekte destructief wordt.

Ondanks het feit dat UA patiënten bij inclusie een lagere ziekteactiviteit hadden vergeleken met RA patiënten en dat autoantistoffen in bijna alle UA patiënten afwezig waren, waren er geen verschillen in percentages remissie, medicatie vrije remissie en radiologische schade progressie na 1 jaar (*hoofdstukken 3 en 4*). Naast het feit dat de 'window of opportunity' in de meeste patiënten wellicht gemist is, kunnen sommige UA patiënten ook andere reumatische aandoeningen hebben gehad die niet op de gegeven therapie reageerden.

ANTISTOFFEN TEGEN GECITRULLINEERDE EIWITTEN

De aanwezigheid van ACPA in patiënten met RA is geassocieerd met een hogere ziekteactiviteit, meer beperkingen in het dagelijks functioneren en meer gewrichtsschade. Daarom is het verrassend dat patiënten met en zonder aanwezigheid van ACPA even frequent remissie en medicatie vrije remissie na 1 jaar bereikten (*hoofdstuk 6*). Ook waren er geen verschillen in dagelijks functioneren en radiologische schade progressie. Na 4 maanden behandeling met MTX en prednison bereikten ACPA positieve patiënten zelfs vaker remissie dan ACPA negatieve patiënten (*hoofdstuk 3*). Dit zou kunnen betekenen dat ACPA positieve patiënten meer baat hebben bij deze behandeling. Eerder hebben resultaten van de PROMPT studie het gunstige effect van MTX monotherapie ten opzichte van placebo aangetoond in ACPA posi-

tieve UA patiënten. Alleen in ACPA positieve patiënten werd de progressie naar RA uitgesteld en radiologische schade progressie onderdrukt. Dit zou kunnen betekenen dat verschillende pathologische mechanismen ten grondslag liggen aan de gewrichtsontstekingen in ACPA positieve en negatieve patiënten.

Van de patiënten die na 4 maanden remissie bereikten, en volgens het protocol na een jaar medicatie vrije remissie konden bereiken, bereikten 32% dit ook daadwerkelijk (*hoofdstuk 6*). Hiervan was 55% ACPA positief, vergeleken met 61% van de patiënten in vroege remissie die geen medicatie vrije remissie bereikten na 1 jaar (geen significant verschil). Wel waren patiënten die medicatie vrije remissie na 1 jaar bereikten minder vaak RF positief (50% versus 62%). In de 4 maanden na het bereiken van medicatie vrije remissie, verloren 30% van de patiënten (medicatie vrije) remissie. Deze patiënten waren vaker ACPA positief dan patiënten die medicatie vrije remissie behielden (72% versus 47%), en ACPA positieve patiënten waren minder vaak in staat medicatie vrije remissie 4 maanden te behouden dan ACPA negatieve patiënten (58% versus 80%). Deze resultaten kunnen betekenen dat, met de huidige behandelstrategie, ACPA positieve en negatieve patiënten even frequent remissie bereiken en tijdens het afbouwen van medicatie remissie even goed behouden, maar dat ACPA positieve patiënten medicatie vrije remissie minder goed behouden dan ACPA negatieve patiënten.

METACARPAAL BMD VERLIES ALS VOORSPELLER VAN RADIOLOGISCHE SCHADE

Het voorspellen van de ernst van het ziektebeloop van patiënten met RA kan de keuze van behandeling beïnvloeden. Hiermee kan zowel overbehandeling, met onnodige bijwerkingen als gevolg, als onderbehandeling met onnodige gewrichtsschade als gevolg, voorkomen worden. Het is tegenwoordig echter nog niet mogelijk om bij alle patiënten een nauwkeurige voorspelling van het ziektebeloop te geven. Daarom is er vraag naar nieuwe voorspellers van ziektebeloop die al in een vroege fase aanwezig zijn.

De mate van metacarpaal BMD verlies tijdens de eerste 4 maanden van de IMPROVED studie was voorspellend voor radiologische schade progressie na 1 jaar (*hoofdstuk 8*). Radiologische schade progressie na 1 jaar was aanwezig in 28 (7%) patiënten van de onderzochte subgroep uit de IMPROVED studie. Patiënten met radiologische progressie na 1 jaar hadden vaker metacarpaal BMD verlies in de eerste 4 maanden dan patiënten zonder schade progressie na 1 jaar (86 versus 53%). Naast metacarpaal BMD verlies tijdens de eerste 4 maanden was ook de aanwezigheid van erosies bij aanvang van de studie voorspellend voor gewrichtsschade. In 86% van de patiënten waren echter geen erosies bij aanvang van de studie aanwezig, terwijl 17 van deze patiënten na 1 jaar wel radiologische schade progressie bleken te hebben (63% van de 28 patiënten met schade progressie na 1 jaar). In deze patiënten is metacarpaal BMD verlies na 4 maanden de enige voorspeller voor schade.

Bij voorkeur is een voorspeller zo vroeg mogelijk in het ziektebeloop aanwezig, het liefst reeds op het moment dat de diagnose wordt gesteld. Voorheen bekende voorspellers, zoals de aanwezigheid van ACPA, RF en een verhoogde bezinking of C-reactive protein (CRP), bleken in deze populatie met vroege artritis echter niet voorspellend te zijn voor toekomstige schade, evenmin als het behalen van remissie na 4 maanden. Dit kan worden verklaard doordat radiologische schade goed onderdrukt werd door de huidige behandelstrategie of doordat in deze vroege populatie überhaupt nog weinig schade progressie aanwezig was. Dus ondanks het feit dat metacarpaal BMD verlies pas na 4 maanden wordt bepaald, kan het in de klinische praktijk een toegevoegde waarde hebben in het voorspellen van gewrichtschade in patiënten met vroege RA. Toevoeging van deze voorspeller aan bestaande predictie modellen zou deze kunnen verbeteren, met als doel om in de toekomst beslissingen ten aanzien van behandeling vroeg in het ziektebeloop te kunnen sturen.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

De resultaten in dit proefschrift suggereren dat met de huidige behandelstrategie ziekte-uitkomsten daadwerkelijk zijn verbeterd in een vroege fase van RA. Meer patiënten bereiken remissie en medicatie vrije remissie vroeger in het ziektebeloop dan ooit te voren en radiologische schade progressie deed zich nauwelijks voor. Toekomstige resultaten van de IMPROVED studie geven antwoord op de vragen of en hoe lang medicatie vrije remissie kan worden behouden, of medicatie vrije remissie ook kan worden bereikt in patiënten die geen vroege remissie behaalden, of radiologische schade progressie ook na een langere periode nagenoeg afwezig blijft en wat de beste vervolg behandeling is voor patiënten die geen remissie bereikten na 1 jaar.

Na het eerste studie jaar bereikten ruim de helft van de patiënten remissie, en ruim 20% was zelfs in medicatie vrije remissie. Om deze uitkomsten in het merendeel, of zelfs in alle patiënten te bereiken, behoeven de huidige behandelstrategieën verdere optimalisatie. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen wat het optimale tijdstip is om te starten met behandeling. Wellicht bevindt dit tijdstip zich al binnen twaalf weken na aanvang van symptomen. Zo vroeg starten met behandeling brengt echter het risico van overbehandeling met zich mee. Afbouwen van medicatie zodra remissie is bereikt kan het risico op schade door overbehandeling zo veel mogelijk reduceren.

Over het algemeen wordt aangenomen dat remissie als behandeldoel leidt tot betere uitkomsten dan lage ziekteactiviteit als behandeldoel, wat lijkt te worden te onderschreven door de resultaten in dit proefschrift. Er is echter nooit een gerandomiseerde studie gedaan waarin streven naar beide doelen met elkaar is vergeleken. Totdat een dergelijk onderzoek is gedaan kan een definitieve uitspraak over eventuele voordelen van sturen op remissie ten opzichte van sturen op lage ziekteactiviteit, dus niet worden gedaan.

Het tijdelijk toevoegen van prednison aan behandeling met een of meerdere DMARDs kan de nieuwe hoeksteen worden van de behandeling van RA. Eerder onderzoek heeft laten zien dat combinatie behandeling met prednison even effectief is als combinatie behandeling met een biological, maar prednison is een veel goedkoper alternatief met wellicht een lagere kans op bijwerkingen. De optimale dosering en duur van de prednison behandeling is echter nog niet vastgesteld. Ook zal toekomstig onderzoek uitvoeriger moeten bevestigen dat de lange termijn bijwerkingen van kortdurende behandeling met lage dosering prednison waarschijnlijk verwaarloosbaar zijn.

De huidige resultaten suggereren dat patiënten die geen remissie bereiken na de initiële behandeling met MTX en prednison, frequenter remissie bereiken wanneer vervolg behandeling met adalimumab direct wordt gestart dan wanneer adalimumab pas wordt gestart na falen op een uitbreiding van DMARDs. Of ook medicatie vrije remissie frequenter wordt bereikt en radiologische schade progressie minder frequent optreedt, moet nog worden bezien. Mocht dit het geval zijn, dan zou combinatie behandeling met adalimumab de optimale vervolg stap zijn in patiënten die geen remissie bereiken na initiële behandeling met MTX en prednison.

Om het ziekte beloop van zoveel mogelijk patiënten adequaat te kunnen voorspellen, gaat de zoektocht naar nieuwe voorspellers van ziekte-uitkomsten onverminderd door. Metacarpaal BMD verlies kan bijdragen aan een betere voorspelling van het ziekte beloop en hierdoor ook aan het vinden van de best passende behandeling voor iedere individuele patiënt.

Concluderend suggereren de resultaten in dit proefschrift dat de huidige behandelstrategie, waarin combinatie behandeling vroeg in het ziektebeloop wordt gestart en behandeling gestuurd wordt op remissie, heeft bijgedragen aan de hoge percentages remissie en medicatie vrije remissie en het nagenoeg afwezig zijn van radiologische schade na 1 jaar in patiënten met vroege (reumatoïde) artritis. Er blijft echter ruimte voor verbetering van de huidige behandelstrategieën, met als ultiem doel om deze uitkomsten in de toekomst te bereiken in iedere patiënt met reumatoïde artritis.

