

# VU Research Portal

## Benefits and risks of targeted treatment in rheumatoid arthritis

Dirven, L.

2012

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Dirven, L. (2012). *Benefits and risks of targeted treatment in rheumatoid arthritis*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## CHAPTER 12.

### Nederlandse samenvatting

In dit hoofdstuk worden de belangrijkste resultaten en conclusies van de studies in dit proefschrift samengevat en bediscussieerd.

In **hoofdstuk 1** wordt een algemene inleiding gegeven over de prevalentie van reumatoïde artritis (RA), de klinische manifestaties, de invloed van persisterende ontsteking op het bot, het dagelijks functioneren en de kwaliteit van het leven. De behandeling van patiënten met RA is de laatste decennia drastisch veranderd. De zogenaamde ‘disease-modifying antirheumatic drugs’ (DMARDs) worden steeds vroeger in het ziektebeeld geïntroduceerd en tevens vaker in combinatie met andere DMARDs en/of biologicals. Bovendien wordt de ziekteactiviteit frequenter gemeten, en wordt de behandeling op basis van die metingen scherper ingesteld. Het doel is daarbij het zo snel mogelijk bereiken van remissie, of minstens lage ziekteactiviteit. Effectieve onderdrukking van het ziekteproces in het vroegste begin ervan mikt op de zogenaamde ‘window of opportunity’, wanneer klachten en het ontstaan van schade aan de gewrichten nog niet onomkeerbaar zijn. Dankzij het ‘treat to target’ principe is er meer grip op het verloop van de ziekte en snelle therapieaanpassing en onderdrukking van ziekteactiviteit kunnen worden gerealiseerd. Deze nieuwe strategieën hebben het beeld van reumatoïde artritis veranderd. In de BeSt studie zijn deze nieuwe strategieën als eerste en tot nu toe gedurende 8 jaar toegepast.

De studies beschreven in **hoofdstuk 3-9** zijn verricht binnen de BeSt studie, een samenwerkingsverband tussen reumatologen in 20 klinieken in Zuidwest-Nederland, waaronder het Leids Universitair Medisch Centrum en het VU Medisch Centrum. De studie beschreven in **hoofdstuk 10** werd uitgevoerd op de polikliniek reumatologie in het Leids Universitair Medisch Centrum.

Veel vernieuwende ideeën over de behandeling van reumatoïde artritis zijn in de BeSt studie geïntroduceerd en uitgetest. Als eerste in de wereld combineert deze unieke studie vroege behandeling met consequente treat-to-target aanpassingen van de behandeling, binnen een vergelijkend onderzoek naar het effect van verschillende volgorden van medicijnen. Daarbij gaat het niet alleen om steeds ophogen en aanpassen van de medicijnen zolang de ziekte nog te actief is (consequent gemeten door berekenen van de ziekteactiviteit), maar ook afbouwen

en stoppen van medicatie als de ziekte langdurig goed is onderdrukt is onderdeel van het behandelprotocol. Zo is het begrip ‘medicijnvrije remissie’ in reumatoïde artritis geïntroduceerd in deze studie.

In meer detail, de BeSt studie is een gerandomiseerde klinische studie waarin vier verschillende behandelstrategieën bij patiënten met vroege actieve RA worden vergeleken; (1) sequentiële monotherapie, (2) step-up therapie, (3) initiële combinatietherapie met prednison en (4) initiële combinatietherapie met infliximab. De treat-to-target behandeling wordt gestuurd en aangepast aan de hand van driemaandelijke berekeningen van de ‘Disease Activity Score’ (DAS), op basis van het aantal ontstoken gewrichten, tekenen van ontsteking in het laboratoriumonderzoek, en de mening van de patiënt) en is gericht op het bereiken van lage ziekteactiviteit ( $DAS \leq 2.4$ ). Bij een  $DAS > 2.4$  wordt de behandeling aangepast volgens het protocol. Bij een  $DAS \leq 2.4$  gedurende minimaal zes maanden wordt de medicatie afgebouwd naar monotherapie onderhoudsdosering. Vanaf jaar 3 werd bij patiënten op monotherapie met een  $DAS < 1.6$  (remissie) de laatste DMARD gestopt. In het geval van een flare ( $DAS \geq 1.6$ ) werd de laatste effectieve dosis herstart.

Na vijf jaar behandeling was 48% van alle patiënten in klinische remissie ( $DAS < 1.6$ ) en 14% in medicatievrije remissie. Patiënten die behandeld werden met initiële combinatietherapie hadden eerder een goede klinische respons in vergelijking met patiënten die aanvankelijk werden behandeld met monotherapie. Na één jaar behandeling waren er geen statistisch significante verschillen meer tussen de groepen. Anders dan in oudere cohorten, waar na 4 of 5 jaar ziekteduur een geleidelijke achteruitgang optrad, bleef als gevolg van DAS-gestuurde behandeling het dagelijks functioneren in het BeSt cohort stabiel over de tijd. Patiënten die behandeld werden met initiële combinatietherapie met methotrexaat en infliximab hadden minder radiologische schade progressie na vijf jaar behandeling.

Dit proefschrift richtte zich op verschillende aspecten van de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis. Eerst werden optimale individuele behandelstrategieën besproken. Vervolgens werden de lange termijn effecten van initiële behandeling en gecontinueerde DAS-gestuurde behandeling onderzocht. Tot slot bespraken we het risico van het meer intensief en agressievere gebruik van DMARDs en biologicals in het kader van bijwerkingen.

## OPTIMALE BEHANDELSTRATEGIEËN

### Individuele behandeldoelen

Op groepsniveau heeft onderzoek uitgewezen dat initiële combinatietherapie effectiever is dan initiële DMARD monotherapie in het reduceren van progressie van radiologische schade en functionele beperkingen. Echter, het risico op radiologische schadeprogressie en functionele beperkingen is niet gelijk voor alle patiënten. Daarom moeten reumatologen inschatten welke patiënten baat hebben bij het initiëren van combinatietherapie en welke patiënten voldoende reageren op initiële DMARD monotherapie. Deze individuele aanpak suggereert een risico-inschatting voor de patiënten waarbij de risico's van over- en onderbehandeling moeten worden geminimaliseerd.

Daartoe is er consensus dat het meten van de ziekteactiviteit belangrijk is en dat de behandeling vooraf gedefinieerde doelen moet hebben. Over het meest relevante doel voor de individuele patiënt, bestaat echter geen consensus. Voor sommige patiënten is het voorkomen van radiologische schadeprogressie het meest belangrijk, terwijl voor alle patiënten een verbetering in het functioneren van groot belang is. Eerdere risicomodellen hebben zich vooral gericht op het voorspellen van radiologische schadeprogressie en het dagelijks functioneren op lange termijn. Dit zijn relevante uitkomsten vooral voor patiënten met een lange levensverwachting. Maar een snelle verbetering van het functioneren en een normaal dagelijks functioneren lijkt belangrijk voor alle patiënten. Daarom hebben we in **hoofdstuk 2** onderzocht of de bekende voorspellers van radiologische schade en functionele beperkingen op de lange termijn ook voorspellend zijn voor functionele beperkingen op de korte termijn, gedefinieerd als een Health Assessment Questionnaire (HAQ) score  $\geq 1$ . We hebben aangetoond dat de baseline HAQ-score, pijn, Ritchie Articular Index en initiële behandeling onafhankelijke voorspellers waren voor beperkt functioneren na drie maanden behandeling. Reumafactor (RF), antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA), hoge bloedspiegels van c-reactieve proteïne (CRP), of een hoge bezinking, en radiologische schade op baseline zijn wel bekende voorspellers van radiologische schadeprogressie en functionele beperkingen op lange termijn, maar waren niet voorspellend voor een beperkt functioneren op korte termijn. Initiële behandeling met combinatietherapie vermindert het risico op zowel radiologische schadeprogressie als beperkt functioneren op de korte termijn. De optimale behandelstrategie voor een individuele patiënt is dus afhankelijk van het doel van de behandeling maar voor de meeste patiënten resulteert initiële combinatietherapie in zowel vroegere verbetering in het dagelijks functioneren als preventie van radiologische

schadeprogressie. Het risico van overbehandeling bij het starten van combinatietherapie kan worden verlaagd indien voorspelmodellen worden gebruikt. Daarbij is overbehandeling vaak tijdelijk, omdat bij de meeste patiënten de medicatie kan worden afgebouwd na bereiken van een goede klinische respons.

### **Associatie tussen de botdichtheid en de ziekteactiviteit**

In de BeSt studie is de behandeling gericht op het behalen van lage ziekteactiviteit (gedefinieerd als een DAS  $\leq 2.4$ ), maar bijna de helft van de patiënten bereikt klinische remissie, gedefinieerd als een DAS  $< 1.6$ . We hebben onderzocht of een DAS  $< 1.6$  een stilstand in het ziekteproces teweeg kan brengen en of er ook meetbare voordelen zijn van klinische remissie. In **hoofdstuk 3** hebben we gekeken naar de botdichtheid in de handen (mBMD) en erosies in de handen en voeten, als manifestaties van betrokkenheid van het bot bij de inflammatoire processen van RA. Omdat een hoge ziekteactiviteit bij patiënten met RA resulteert in meer botverlies was de hypothese dat lage ziekteactiviteit of remissie kan resulteren in een toename van de botdichtheid, gezien het feit dat bot dynamisch weefsel is en qua botdichtheid zich zou moeten kunnen herstellen. Daartoe hebben we veranderingen in de botdichtheid van de metacarpalia (mBMD) vergeleken tussen patiënten met een hoge (DAS  $> 2.4$ ) en lage ziekteactiviteit (DAS  $\leq 2.4$  maar  $> 1.6$ ) en patiënten in klinische remissie (DAS  $\leq 1.6$ ), gedurende een periode van een jaar. De resultaten laten zien dat een toename van de botdichtheid van de metacarpalia mogelijk is, maar voornamelijk bij patiënten in continue klinische remissie en zelden bij patiënten met een continue hoge of lage ziekteactiviteit. Daarbij hadden patiënten in continue klinische remissie nauwelijks progressie van radiologische schade. Toch hadden niet alle patiënten in continue klinische remissie een toename van de botdichtheid. Dit suggereert dat er misschien een resterende ontsteking aanwezig was die onopgemerkt blijft bij de klinische evaluatie.

De resultaten van deze studie laten dus zien dat er een associatie bestaat tussen inflammatie en veranderingen in de botdichtheid van de metacarpalia. Behandeling gericht op het behalen van een lage ziekteactiviteit lijkt echter niet streng genoeg te zijn om verlies van botdichtheid tegen te gaan en daarom lijkt remissie het optimale behandeldoel te zijn.

### **Metten van de ziekteactiviteit**

De prognose van patiënten met RA is beter wanneer de behandeling, door middel van frequent monitoren, op lage ziekteactiviteit wordt gestuurd ('treat-to-target'). De gouden standaard om de ziekteactiviteit te meten is de Disease Activity Score in 44 gewrichten

(DAS). Andere indices zijn de Clinical Disease Activity Index (CDAI), de Simplified Disease Activity Index (SDAI) en de Disease Activity Score in 28 gewrichten (DAS-28). Alle indices bevatten zowel objectieve als subjectieve maten voor ziekteactiviteit. Soms kan een dergelijke meting van de ziekteactiviteit echter lastig zijn, bijvoorbeeld vanwege een gebrek aan tijd of vanwege beperkte middelen. Alternatieve manieren om de ziekteactiviteit regelmatig te beoordelen zouden kunnen helpen om de ziekte optimaal te managen. Biomarkers zijn mogelijk interessant als maat omdat ze de ziekteactiviteit weerspiegelen evenals de onderliggende ziekteprocessen.

Een nieuwe score voor ziekteactiviteit op basis van meerdere biomarkers (MBDA) werd ontwikkeld als een objectieve maat voor ziekteactiviteit. In **hoofdstuk 4** onderzochten we de relatie tussen MBDA scores en de conventionele DAS-28. De relatie tussen de absolute MBDA score en de DAS-28, evenals de relatie tussen de verandering in de MBDA score en verandering in DAS-28 score, bleek significant te zijn. Dit geeft aan dat MBDA niet alleen nuttig is als een maat voor de huidige ziekteactiviteit, maar ook voor het evalueren van veranderingen in de ziekteactiviteit over tijd. Daarnaast is de MBDA score in staat om patiënten in lage ( $\leq 3.2$  DAS28), matige ( $>3.2$  DAS-28  $\leq 5.1$ ) en een hoge ziekteactiviteit (DAS-28  $>5.1$ ) te categoriseren op basis van de EULAR criteria. Er zijn echter wel enkele gevallen waarbij er een discrepantie bestaat tussen de classificatie van patiënten gemeten door de MBDA en DAS-28. Mogelijke verklaringen voor deze discrepantie zijn onderliggende infecties die onderdelen van de MBDA beïnvloeden of overschatting van de subjectieve componenten van de DAS-28 als gevolg van bijvoorbeeld fibromyalgie of andere ziekten dan RA.

Over het algemeen tonen de resultaten aan dat de MBDA score de ziekteactiviteit van patiënten met reumatoïde artritis goed weerspiegelt. In een meerderheid van de patiënten geeft deze score eenzelfde resultaat als de DAS28. Dit impliceert dat de MBDA score een goede benadering lijkt van de conventionele indices voor ziekteactiviteit.

## **KLINISCHE UITKOMSTEN OP DE LANGE TERMIJN**

### **Klinische en radiologische respons in ACPA positieve en negatieve patiënten**

Antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA) zijn zeer specifiek voor reumatoïde artritis. Hoewel patiënten met of zonder ACPA zich presenteren met vergelijkbare klinische kenmerken in de vroege fase van de ziekte, verschillen ze met betrekking tot het ziektebeloop. In oudere studies, waar de behandeling niet op ziekteactiviteit was gestuurd, ontwikkelden

ACPA positieve patiënten meer en ernstiger radiologische schade dan ACPA negatieve patiënten. ACPA positieve patiënten hadden ook een hogere ziekteactiviteit en ze waren meer beperkt in hun dagelijks functioneren in vergelijking met ACPA negatieve patiënten. Wij vroegen ons af of de radiologische verslechtering bij ACPA positieve patiënten optrad als gevolg van een onvoldoende respons op de behandeling of dat deze ook optreedt als er wel een goede klinische respons is. In **hoofdstuk 5** hebben we daarom onderzocht of er een verschil is tussen patiënten met of zonder ACPA in klinische en radiologische respons in de BeSt studie waar de behandeling DAS-gestuurd was en gericht op lage ziekteactiviteit. Over een periode van 8 jaar vonden wij dat de klinische respons op de DAS-gestuurde behandeling vergelijkbaar was voor ACPA positieve en ACPA negatieve patiënten. De ziekteactiviteit over de tijd was vergelijkbaar tussen beide groepen, hoewel ACPA positieve patiënten over de tijd gemiddeld wel een hogere bezinking hadden. Ook het dagelijks functioneren en de remissiepercentages waren gelijk voor de twee groepen. ACPA positieve en ACPA negatieve patiënten reageerden ook niet verschillend op de verschillende behandelstrategieën (initiële monotherapie of initiële combinatietherapie) in het BeSt onderzoek. Ook bij ACPA-positieve patiënten kan na behandeling met combinatie met initiële combinatietherapie minder radiologische schadeprogressie dan na initiële monotherapie.

ACPA positieve patiënten kwamen wel minder vaak in medicatievrije remissie en als ze dat haalden, dan hadden ze een hogere kans om de behaalde remissie weer te verliezen. Ook hadden ACPA positieve patiënten meer gewrichtsschade dan ACPA negatieve patiënten, ondanks eenzelfde klinische respons. Dit was vooral het geval voor ACPA positieve patiënten die aanvankelijk werden behandeld met methotrexaat monotherapie. Deze resultaten suggereren dat ondanks een goede klinische respons de slechtere radiologische uitkomsten bij ACPA positieve patiënten mogelijk te wijten zijn aan ziektespecifieke mechanismen die verschillen van die in ACPA negatieve patiënten.

### **Gewrichtsschade aan de grote gewrichten**

Radiologische gewrichtsschade aan de kleine gewrichten aan de handen en voeten manifesteert zich vaak in de vroege jaren van de ziekte, terwijl gewrichtsschade aan de grote gewrichten meestal later in het beloop van de ziekte voorkomt. In oudere niet-DAS gestuurde cohorten werd een associatie gevonden tussen schade aan de kleine gewrichten en schade aan de grote gewrichten. In **hoofdstuk 6** hebben we onderzocht of een dergelijke associatie ook te vinden is na acht jaar DAS-gestuurde behandeling. We vergeleken schade van de grote gewrichten in het DAS-gestuurde BeSt cohort met die in een historisch niet-DAS gestuurd

cohort van patiënten met een vergelijkbare ziekteduur. Na acht jaar DAS-gestuurde behandeling vonden we een prevalentie van gewrichtschade van tenminste één groot gewricht van 64%, vergeleken met 79% in het historische cohort. Dit verschil is niet significant maar de gewrichtsschade in ons cohort was wel significant minder ernstig. Net als in eerdere studies vonden we een significante associatie tussen totale schade van de kleine gewrichten en schade van de grote gewrichten. Het feit dat de gewrichtsschade van de grote gewrichten in het BeSt cohort minder ernstig was in vergelijking met het historische cohort zou verklaard kunnen worden door de gecontinueerde DAS-gestuurde behandeling in het BeSt cohort, maar ook doordat antireumatische middelen vroeger meestal pas werden gestart als het ziektebeloop al wat verder gevorderd was. Vroeg starten met een combinatietherapie leidde niet tot minder schade in grote gewrichten, in tegenstelling tot de resultaten van een eerdere studie. Aangezien we geen baseline of jaarlijkse röntgenfoto's van de grote gewrichten hebben, kunnen we niet vaststellen of initiële combinatietherapie een tijdelijk effect zou hebben gehad op de onderdrukking van schadeprogressie in de grote gewrichten, vergelijkbaar met wat werd gevonden voor schadeprogressie in de kleine gewrichten.

De ziekteactiviteit was het hoogst in de eerste jaren van de behandeling en dit suggereert dat lokale synovitis in deze periode zou kunnen resulteren in latere gewrichtsschade van dat specifieke grote gewricht. Eerder was aangetoond dat vroege synovitis was geassocieerd met latere gewrichtsschade van de kleine gewrichten. In **hoofdstuk 7** hebben we onderzocht of vroege lokale zwelling en/of pijn van de grote gewrichten is geassocieerd met gewrichtsschade in datzelfde grote gewricht na acht jaar behandeling. Dit bleek inderdaad het geval te zijn. Vierenzestig procent van alle patiënten had schade van tenminste één groot gewricht. Zwelling en pijn kwamen respectievelijk tenminste eenmaal voor in 46% en 60% van de gewrichten en tenminste twee keer achter elkaar in respectievelijk 15% en 27% van de gewrichten. Gecorrigeerd voor mogelijke confounders bleek dat gewrichten die tenminste één keer gezwollen waren in de eerste twee jaar van de behandeling vaker gewrichtsschade hadden dan de gewrichten die nooit gezwollen waren. Tenminste één keer pijn was niet onafhankelijk geassocieerd met schade van de grote gewrichten, maar pijn bij twee of meer metingen achtereenvolgens was dat wel, net als persisterende zwelling. Deze resultaten suggereren dat plaatselijke onderdrukking van de ontstekingsactiviteit ook zou kunnen leiden tot preventie van plaatselijke schade.

Daarnaast was schade aan de grote gewrichten geassocieerd met het dagelijks functioneren na 8 jaar behandeling, terwijl schade aan de kleine gewrichten dat niet was. Hoewel het verschil



statistisch significant was, kwam het verschil in HAQ scores tussen patiënten met en zonder schade aan de grote gewrichten niet boven het klinisch relevante niveau van 0.19-0.24 punten uit. De associatie tussen schade aan de grote gewrichten en een beperking in het functioneren was zwakker dan in de oudere cohorten, maar dit komt waarschijnlijk omdat schade aan de grote gewrichten in ons DAS-gestuurde cohort minder ernstig is. Omdat we geen baseline röntgenfoto's hebben, kunnen we echter niet uitsluiten dat vroege zwelling en pijn niet veroorzaakt worden door vroege schade.

## **Wervelfracturen**

Wervelfracturen komen vaker voor bij patiënten met RA in vergelijking met de algemene bevolking en zijn geassocieerd met een lager BMI (body mass index), hogere leeftijd, een lagere botdichtheid (BMD), het gebruik van corticosteroïden en een ernstiger ziektebeloop. In **hoofdstuk 8** onderzochten we of een DAS-gestuurde behandeling resulteert in minder wervelfracturen bij patiënten met RA in vergelijking met historische gegevens. Daarnaast hebben we ook gekeken naar de associatie van wervelfracturen met ziekteactiviteit, dagelijks functioneren en de gemiddelde botdichtheid over de tijd in dit DAS-gestuurde cohort.

Na 5 jaar follow-up in het BeSt cohort vonden we een prevalentie van wervelfracturen van 15% en dit is lager dan gerapporteerd in niet-DAS gestuurde cohorten. De meeste patiënten (73%) hadden slechts één wervelfractuur en daarvan waren de meeste afwijkingen (69%) gering. Verder werd geen verschil gevonden in prevalentie na stratificatie voor geslacht, prednisongebruik en menopauzale status. Patiënten met wervelfracturen hadden een significant hogere ziekteactiviteit over de tijd. Dit bevestigt de hypothese dat er een verband is tussen ziekteactiviteit en slechte botkwaliteit in de wervels. De gemiddelde botdichtheid van de wervelkolom en de heupen over de tijd, zoals gemeten met DEXA scans, was niet significant geassocieerd met de aanwezigheid van wervelfracturen. De gemiddelde botdichtheid was echter wel iets lager bij patiënten met wervelfracturen. Een hogere leeftijd was onafhankelijk geassocieerd met de aanwezigheid van wervelfracturen wat impliceert dat leeftijdsgerelateerde factoren, anders dan het verlies van botdichtheid, een rol spelen bij de ontwikkeling van deze wervelfracturen. Het gebruik van prednison en bisfosfonaten was niet geassocieerd met de aanwezigheid van wervelfracturen. Mogelijk wegen de gunstige effecten van prednison op de onderdrukking van de ziekteactiviteit op tegen de mogelijke schadelijke effecten op de botkwaliteit. Bisfosfonaten kunnen afname van botdichtheid afremmen en zelfs deels terugdraaien. Wij vonden geen relatie tussen gebruik van bisfosfonaten en optreden van wervelfracturen, maar een verklaring hiervoor is zogenaamde confounding bij indicatie:

misschien kregen alleen patiënten bij wie al een slechte botkwaliteit bekend was bisfosfonaten voorgeschreven. Patiënten met wervelfracturen functioneerden over tijd gemiddeld slechter dan patiënten zonder wervelfracturen, onafhankelijk van een gering hogere ziekteactiviteit. Onze resultaten impliceren dat wervelfracturen veroorzaakt kunnen worden door reumatische inflammatie en voorkomen kunnen worden door een optimale onderdrukking van de ziekteactiviteit.

## **RISICO'S VAN INTENSIEVERE BEHANDELSTRATEGIEËN**

Met de vroege initiatie van combinatietherapie en met frequente aanpassingen van de behandeling op basis van de ziekteactiviteit, kan een aanzienlijke klinische verbetering en een betere onderdrukking van de schadeprogressie bereikt worden in patiënten met RA. Er kunnen echter ook nadelen zijn, zoals een hoger risico op bijwerkingen.

### **Alanine amino-transferase (ALAT) stijgingen tijdens de behandeling met methotrexaat**

Methotrexaat (MTX) is het basismedicament ('anchor drug') in de behandeling van reumatoïde artritis en wordt gebruikt als monotherapie of in combinatie met andere DMARDs en biologicals. De dosering en duur van behandeling met MTX is afhankelijk van zowel de ziekteactiviteit als mogelijke bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerking is een verhoogde serumspiegel van de leverenzymen. De laatste jaren wordt MTX sneller opgehoogd en ook vaker gecombineerd met andere DMARDs of biologicals en dit betekent mogelijk dat de frequentie van leverfunctiestoornissen is veranderd sinds eerdere publicaties. Daarom hebben we in **hoofdstuk 9** onderzoek gedaan naar de incidentie van een verhoging van alanine amino-transferase (ALAT) tot twee keer de bovengrens van normaal ( $>2x$  ULN) bij RA patiënten die behandeld worden met MTX mono-of combinatietherapie in een DAS-gestuurde setting.

De incidentie van ALAT verhogingen  $>2x$  ULN was 6.3 per 100 patiëntjaren, hetgeen lager is dan eerder gemeld. De cumulatieve incidentie van ALAT verhogingen  $>2x$  ULN was 18%. Vijftig procent van alle verhogingen vonden plaats in het eerste jaar van de behandeling en de volgende 25% in the tweede jaar. Dit suggereert dat het monitoren van ALAT-spiegels minder intensief nodig is na 2 jaar behandeling met MTX. Bovendien waren persisterende ALAT-verhogingen zeldzaam, zelfs wanneer de MTX dosis onveranderd bleef. Een verhoogde serumspiegel van ALAT ( $>1x$  ULN) bij de start van MTX en de aanwezigheid van antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA) waren risicofactoren voor het krijgen van

een eerste ALAT verhoging  $>2x$  ULN. Roken laat een trend zien. Patiënten zonder een ALAT verhoging  $>2x$  ULN gebruikten meer DMARDs en biologicals in combinatie met MTX. Een verklaring hiervoor is dat patiënten zonder ALAT verhoging in staat waren om MTX voor een langere periode te gebruiken en dus ook langer gelijktijdig andere medicatie konden gebruiken. De cumulatieve dosis MTX was significant hoger (2 mg/week) bij patiënten met een ALAT verhoging  $>2x$  ULN, maar dit was niet klinisch relevant. De resultaten impliceren dat bij patiënten met RA die behandeld worden met MTX in een dynamische DAS-gestuurde setting, het risico op een ALAT verhoging niet groter lijkt te zijn dan eerder is gevonden, en dat suggereert dat de strategieën om bijwerkingen te monitoren opnieuw geëvalueerd moeten worden.

## **Influenza**

Voor patiënten met actieve reumatoïde artritis is het risico op infecties twee keer zo groot als in de algemene bevolking. Hoge ziekteactiviteit evenals het gebruik van antireumatische middelen zorgen ervoor dat patiënten een groter risico hebben op infecties. In **hoofdstuk 10** hebben we onderzoek gedaan naar de risicofactoren voor influenza bij patiënten met reumatoïde artritis en hebben we de associatie tussen influenza, ziekteactiviteit en behandeling onderzocht. Influenza is griep veroorzaakt door het influenza virus. In ons onderzoek was er geen procedure opgenomen om het virus aan te tonen. We definieerden 'influenza' daarom als 'klachten van een luchtweginfectie met daarbij koorts  $>38^{\circ}\text{C}$ , hoofdpijn, spierpijn en hoesten en/of dyspneu. Alle andere griepachtige infecties van de luchtwegen worden hier 'griepje' genoemd.

In de periode van september 2009 tot en met april 2010 hadden 6% van alle patiënten met reumatoïde artritis, die bekend waren met RA op de polikliniek reumatologie van het LUMC, 'influenza'. Dit aantal was hoger dan de prevalentie in de algemene bevolking. De incidentie van 'influenza' steeg in september en was het hoogst in oktober en november, nog voor het begin van het normale influenza seizoen, maar wel tegelijk met het einde van de pandemie met H1N1 influenza. Patiënten die anti-TNF gebruikten hadden een groter risico op het krijgen van 'influenza', terwijl er geen groter risico was voor patiënten die methotrexaat of prednison gebruikten. Verder hadden patiënten die niet in klinische remissie waren (DAS  $<1.6$ ) en patiënten met een hoger BMI vaker 'influenza'. Eerder is al gebleken dat obesitas een predisponerende factor is voor vele soorten infecties. Hoewel 75% van de patiënten was gevaccineerd tegen influenza, bleek dit in veel gevallen gebeurd te zijn na de piek incidentie van de H1N1 influenza periode. Patiënten die waren gevaccineerd rapporteerden niet vaker

'influenza' dan patiënten die niet gevaccineerd waren, maar ze rapporteren wel vaker een 'griepje'. Een 'griepje' werd ook vaker gerapporteerd door vrouwen, jongere patiënten en patiënten met eerdere longaandoeningen, maar ze waren niet geassocieerd met het gebruik van antireuma medicatie of de ziekteactiviteit.

Over het algemeen zijn patiënten met reumatoïde artritis vatbaarder voor influenza en influenza-achtige verschijnselen in vergelijking met de algemene bevolking en dan voornamelijk patiënten die anti-TNF gebruiken en degenen met een hoge ziekteactiviteit. Voor deze patiënten is het dan ook raadzaam om zich te laten vaccineren tegen influenza.

## **TOEKOMSTPERSPECTIEVEN EN CONCLUSIE**

De huidige behandelstrategieën, met vroege initiatie van combinatietherapie en frequente aanpassing van de behandeling op basis van de ziekteactiviteit ('treat-to-target'), hebben het gezicht van reumatoïde artritis veranderd. Patiënten die volgens deze strategie behandeld worden hebben een betere klinische prognose en minder radiologische schadeprogessie. Voor sommige patiënten betekenen deze vroege verbetering en preventie van schadeprogessie dat ze remissie bereiken en dus de medicatie kunnen stoppen. Dit impliceert dat met een adequate behandeling reumatoïde artritis niet langer een chronisch invaliderende ziekte hoeft te zijn.

De resultaten in dit proefschrift laten zien dat patiënten baat hebben bij een vroege en effectieve behandeling, omdat het normale dagelijks functioneren hervat kan worden na eerder beperkt te zijn door inflammatoire activiteit. Daarbij resulteert dezelfde behandeling in minder gewrichtsschade na verloop van tijd. Hoewel gewrichtschade van de kleine gewrichten in de handen en voeten regelmatig in kaart wordt gebracht met behulp van röntgenfoto's, strekt de betrokkenheid van het bot en botschade zich ook uit tot de grote gewrichten en, via de botkwaliteit, waarschijnlijk ook tot aan de wervels. Schade aan deze botten en gewrichten wordt klinisch relevant in de latere stadia van de ziekte en kunnen het dagelijks functioneren behoorlijk beperken. Onderdrukking van de ziekteactiviteit lijkt de sleutel om dit te voorkomen, en botdichtheidmetingen laten zien dat het bereiken van remissie effectiever is dan het bereiken van een lage ziekteactiviteit. Het is belangrijk om de ziekteactiviteit te meten, niet alleen met behulp van routine laboratoriumtests (zoals CRP en ESR) en gewrichtsevaluaties maar ook door middel van verschillende serum biomarkers, zoals gebruikt in de Multi Biomarker Disease Activity (MBDA) score.

Veel antireumatische middelen zijn geassocieerd met een verhoogd risico op infecties en leverfunctiestoornissen en intensief gebruik binnen de nieuwe behandelstrategieën kan

geassocieerd zijn met meer bijwerkingen. Aan de andere kant is hoge ziekteactiviteit bij reumatoïde artritis op zichzelf een risicofactor voor infecties en daarom kan adequate onderdrukking van de ziekteactiviteit uiteindelijk ook gunstig zijn. Als dat bereikt wordt kan de startmedicatie daarna vaak afgebouwd worden. Daarnaast lijkt in een dynamische behandelstrategie dat het frequent controleren op bijwerkingen slechts tijdelijk hoeft te zijn. Idealiter kunnen patiënten met het grootste risico op bijwerkingen worden geïdentificeerd voordat de behandeling wordt begonnen. Individuele behandeling omvat niet alleen het identificeren van het optimale behandeldoel en de optimale behandeling, maar ook de optimale strategie om mogelijke bijwerkingen te reduceren. Het lijkt aannemelijk dat in de toekomst steeds meer naar autoantistofprofielen zal worden gezocht om individuele behandelstrategieën te ontwikkelen.

Concluderend begint de meest effectieve en veilige behandeling van reuma met een vroege initiatie van de medicatie die wordt bijgesteld op basis van frequente metingen van de ziekteactiviteit en die bij bereiken van remissie wordt afgebouwd en gestopt. De beste verhouding in de titel van dit proefschrift zal dus worden gevonden bij patiënten die medicatievrije remissie bereiken. Het is te verwachten dat de behandeling van reumatoïde artritis zich verder in deze richting zal ontwikkelen.