

# VU Research Portal

## **New insights into anti-TNF treatment of ankylosing spondylitis**

de Vries, M.K.

2013

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

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

de Vries, M. K. (2013). *New insights into anti-TNF treatment of ankylosing spondylitis*.

### **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)

---

## **NEDERLANDSE SAMENVATTING**

### **Nieuwe inzichten in de behandeling van de ziekte van Bechterew met anti-TNF medicatie.**

#### **Achtergrond**

De ziekte van Bechterew is een chronische ontstekingsziekte van de wervelkolom en heiligbeen (sacroiliacaal) gewrichten waarbij tevens gewrichts- en peesontstekingen elders kunnen optreden. Naast het bewegingsapparaat kunnen ook organen aangedaan zijn zoals de ogen (regenboogvliesontsteking (uveitis anterior)), de huid (psoriasis), de darmen (de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa), het hart, de longen en soms de nieren. De ziekte leidt tot klachten van rugpijn en stijfheid, die met name 's nachts optreden en verminderen door beweging. In de loop van de tijd kan de ontsteking leiden tot het vastgroeien van de rug (ankylose), verandering in een kromme stand (kyfose), en schade aan de gewrichten toebrengen. In Nederland lijden meer dan 40.000 patiënten aan de ziekte van Bechterew.

De ziekteactiviteit kan onder andere worden gemeten met behulp van een vragenlijst, de BASDAI, die bestaat uit 6 vragen (Appendix).

Tot voor kort bestond de behandeling uit oefentherapie en ontstekingsremmende pijnstillers. Sinds enige jaren is de behandeling met anti-TNF medicatie (gericht tegen het ontstekings-eiwit TNF) mogelijk die bij 60% van de patiënten een sterke afname van de ziekteactiviteit geeft. Ten tijde van het schrijven van dit proefschrift waren er 3 middelen beschikbaar, te weten infliximab, adalimumab en etanercept. Infliximab en adalimumab zijn monoklonale antilichamen, waarbij infliximab deels muizeiwit en adalimumab gehumaniseerd eiwit bevat. Etanercept is een fusie eiwit tussen 2 TNF receptoren. Infliximab wordt 1x/6 weken intraveneus toegediend en

adalimumab en etanercept subcutaan, respectievelijk 2-wekelijks en wekelijks. De meest voorkomende bijwerkingen zijn injectieplaatsreacties en verhoogde gevoeligheid voor infecties.

### **Sectie I: Immunogeniciteit**

In **Hoofdstuk 2 en 3** is onderzocht waarom 40% van de Bechterew patiënten geen baat heeft bij anti-TNF medicatie en waarom bij sommige patiënten de werkzaamheid in de loop van de tijd afneemt.

Patiënten met een goede klinische respons bleken hoge dalspiegels te hebben. Daarnaast bleek er een sterk verband te zijn tussen het niet werken van infliximab of adalimumab en antistofvorming tegen deze middelen. Deze antistoffen werken neutraliserend en zorgen door complexvorming met het medicijn voor een versnelde klaring uit de circulatie. Antistoffen tegen infliximab kunnen uiteindelijk ook een allergische reactie veroorzaken. Voor etanercept hebben wij het verband tussen antistofvorming tegen etanercept en non-respons niet aan kunnen tonen (**Hoofdstuk 4**). Dit zou kunnen komen door de andere structuur van etanercept of doordat het middel vaker wordt toegediend, en daardoor stabielere serumspiegels geeft. Het is ook mogelijk dat er een dosisrespons effect is, maar dit is nog niet onderzocht.

Ineffectiviteit van anti-TNF zou mogelijk kunnen worden tegengegaan door ophoging van de dosis of door voorkoming van antistofvorming door gelijktijdige toediening van immunosuppressiva, zoals methotrexaat of corticosteroiden. Deze gelijktijdige behandeling wordt al toegepast bij patiënten met reumatoïde artritis en met de ziekte van Crohn. Bij deze patiënten lijken inderdaad minder vaak antistoffen gevormd te worden. Naar de rol van gelijktijdige toediening van immunosuppressiva bij anti-TNF voor de ziekte van Bechterew moet nog nader onderzoek worden verricht.

---

Een andere reden voor ineffectiviteit kan zijn dat de ziekteactiviteit, tot voor kort gemeten met de BASDAI, door de patiënt als ‘hoog’ gescoord wordt door schade die in de loop der jaren door de ontstekingen ontstaan is, terwijl er op dat moment geen hoge ontstekingsactiviteit in het lichaam aanwezig is.

Daarom zijn wij op zoek gegaan naar andere biomarkers voor ziekteactiviteit.

## **Sectie II: Biomarkers**

### **Biomarkers van ziekteactiviteit**

In **Hoofdstuk 5.1**, bleken de ontstekingsfactoren in het bloed zoals de bloedbezinking, maar met name andere acute fase eiwitten zoals C-reactief proteïne (CRP) en serum amyloid A (SAA) geschikt voor het meten van de ziekteactiviteit bij de ziekte van Bechterew. Deze waarden daalden significant na behandeling met infliximab of etanercept. Ook bleek dat patiënten die voor behandeling verhoogde waarden van CRP en SAA hadden vaker goed te reageren op behandeling met antiTNF.

In 2009 werd een nieuwe ziekteactiviteitsscore ontwikkeld: de ASDAS. Deze score is een combinatie tussen vragen over rugpijn, ochtendstijfheid, algemene beoordeling, pijn of zwelling in de gewrichten en de bezinking of het CRP. Wij vinden dat de bezinking minder geschikt is voor het gebruik in de ASDAS door de lange halfwaardetijd in vergelijking tot CRP. In de praktijk kunnen we deze acute fase markers niet altijd gebruiken omdat niet alle Bechterew patiënten reageren met verhoogde ontstekingswaarden in het bloed. In ons onderzoek had 68% van de patiënten met een hoge ziekteactiviteit ook verhoogde ontstekingswaarden. Dit lijkt tevens samen te hangen met genetische aanleg. Uit het onderzoek in **Hoofdstuk 5.2** blijkt dat de CRP spiegel beïnvloed wordt door genetische varianten van het *CRP*-gen, de SNP's (common single nucleotide polymorfismen) en de samenstelling van de genenparen: de haplotypen. SNP

rs3091244 genotypes en het haplotype gelabeld A bleken geassocieerd te zijn met hoge CRP spiegels, onafhankelijk van de ziekteactiviteit (gemeten met de BASDAI) of andere invloeden.

**Hoofdstuk 6** beschrijft het voorkomen van typische gelokaliseerde laesies van de wervel en tussenwervelschijf bij Bechterew patiënten: de Andersson laesies. Deze laesies ontstaan waarschijnlijk door een samenspel van schade door ontsteking en mechanische factoren. Uiteindelijk kan er pseudoartrose ontstaan, met name als de wervelkolom vast gegroeid (geankyloseerd) is. Meestal kan de diagnose gesteld worden aan de hand van röntgenonderzoek, maar CT of MRI kunnen extra informatie bieden. De behandeling is chirurgisch en bestaat uit het vastzetten van de wervels en correctie van de kromming (kyfose) van de wervelkolom.

In ons Bechterew cohort werd slechts 1 Andersson laesie gezien, maar deze was alleen zichtbaar op de MRI en niet op de röntgenfoto van de wervelkolom. Het is belangrijk deze laesies tijdig op te sporen, omdat met name de geankyloseerde wervelkolom kwetsbaar is en vaak ook een slechte botkwaliteit heeft (osteoporotisch). Een klein ongeluk kan hierdoor al tot schade en mogelijk neurologische uitval leiden.

### **Biomarkers van cardiovasculair risico: lipidenprofiel**

Bechterew patiënten hebben een verdubbelde mortaliteit ten opzichte van de gehele populatie. Dat komt voornamelijk door een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Het is aangetoond dat ontsteking een slechter lipidenprofiel geeft, hetgeen een hoger risico op aderverkalking (atherosclerose) geeft.

In **Hoofdstuk 7** is te zien dat het lipidenprofiel en de HDL samenstelling van Bechterew patiënten verbeterde na behandeling met anti-TNF. Dit was te zien aan verhoogde HDL-c en Apo A-I spiegels en een betere Apo B:Apo A-I ratio.

---

Ook leidde de behandeling tot een lagere SAA concentratie in de HDL deeltjes wat een beschermend effect heeft op het ontstaan van atherosclerose. De stijging van totaal cholesterol, HDL-c en Apo A-I hing significant samen met een daling van de ziekteactiviteit.

### **Sectie III: extraspinale manifestaties**

#### **Pathofysiologisch verband tussen Bechterew en inflammatoire darmziekten**

In **Hoofdstuk 8** wordt het voorkomen van serologische markers vergeleken bij patiënten met Bechterew, patiënten met inflammatoire darmziekten, en patiënten met beide aandoeningen. pANCA, ASCA IgA en IgG, en OmpC antilichamen zijn geassocieerd met inflammatoire darmziekten. Deze markers kwamen ook voor bij Bechterew patiënten in respectievelijk 21%, 19%, 8% en 19% van de gevallen. Deze markers komen bij gezonde mensen zelden voor.

pANCA kwam significant vaker voor bij Bechterew patiënten met colitis ulcerosa dan bij patiënten zonder deze ziekte met een odds ratio van 8,2 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,2-55,6). Daarom kan pANCA een hulpmiddel zijn om colitis ulcerosa te detecteren bij een Bechterew patiënt met darmklachten. Ook bij Bechterew patiënten zonder darmklachten werden deze markers aangetroffen.

Een verklaring voor het voorkomen van deze markers kan liggen in een afwijkende immuunrespons na een darminfectie, een gemeenschappelijke genetische achtergrond, of als gevolg van darmlekkage door behandeling met ontstekingsremmende pijnstillers. Het lijkt er op dat de ziekte van Bechterew en inflammatoire darmziekten een gemeenschappelijke pathofysiologische origine hebben.

Prospectief onderzoek moet in de eerste plaats uitwijzen of de Bechterew patiënten met markers (die met IBD geassocieerd zijn) een inflammatoire darmziekte ontwikkelen en, in de tweede plaats, bij wie van hen er een ileocolonoscopie verricht moet worden.

### **Geleidingsstoornissen van het hart**

**Hoofdstuk 9** beschrijft het verhoogd voorkomen van geleidingsstoornissen in het hart bij 131 Bechterew patiënten met lange ziekte duur.

Bij 6 van de patiënten werd op het electrocardiogram (ECG) een 1<sup>e</sup> graads AV blok gevonden, 1 patiënt had een compleet rechter bundeltakblok en 1 patiënt had een linker anterior hemiblok. Bij 38 van de patiënten werd een verlengd QRS interval (>100ms) gevonden. In de multivariate analyse was de ziekte duur geassocieerd met het PR en QRS interval. Het is nog onduidelijk of deze geleidingsstoornissen bijdragen aan de verhoogde cardiovasculaire mortaliteit bij Bechterew patiënten.

### **Toekomstige doelen**

Het doel is om de ziekte van Bechterew en de complicaties ervan in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen en te behandelen nog voordat de schade is aangericht. Een van de studies die moet worden gedaan is onderzoek van de effectiviteit van zeer vroege anti-TNF behandeling van de ziekte van Bechterew in het stadium voordat de afwijkingen op het röntgenonderzoek te zien zijn. Het doel van deze behandeling is om de ziekte in een zo vroeg mogelijk stadium tot stilstand te brengen (preventie) en mogelijk zelfs te voorkomen. Op dit moment is zo'n placebogecontroleerde preventiestudie met etanercept opgestart in het VUmc (PREVAS).

Follow-up van de patiënten met markers ten opzichte van de patiënten zonder markers die kunnen duiden op IBD kan interessant zijn, omdat deze groep op

---

den duur mogelijk een hogere kans heeft op het ontwikkelen van manifeste IBD.

De verhoogde kans op cardiale complicaties, zoals het verhoogd voorkomen van geleidingsstoornissen, kan opgemerkt worden door routinematig een ECG te verrichten, het lipidenprofiel te bepalen en afwijkingen zo nodig te behandelen (cardiovasculair risicomanagement).

Bestrijding van ontsteking door het optimaal inzetten van anti-TNF medicatie kan worden ondersteund door de ontwikkeling van goede biomarkers van ziekteactiviteit en schade. Ook moet onderzocht worden wat een therapeutische spiegel van de antiTNF medicatie is. Daarna kan deze spiegel gebruikt worden voor aanpassing van de dosis om een zo goed mogelijke respons en daling van de ontsteking te bereiken. Het is ook mogelijk dat bepaalde patiënten voldoende hebben aan een lagere anti-TNF dosis wat in de toekomst een aanzienlijke kostenbesparing kan opleveren. Omdat antistofvorming tegen infliximab en adalimumab bij patiënten met de ziekte van Bechterew vaker voorkomt, moeten wij onderzoeken of comediatie met immunosuppressiva kan helpen dit te voorkomen, zodat meer patiënten langer baat hebben bij deze medicatie.

Tot slot kan gezegd worden dat het toekomstperspectief voor veel patiënten met de ziekte van Bechterew er door de komst van anti-TNF medicatie aanzienlijk op vooruit is gegaan. De komende studies zullen zich vooral moeten richten op verfijning van deze behandeling voor de individuele patiënt.