

VU Research Portal

Inflammatory localized and generalized bone loss in recent-onset rheumatoid arthritis

Guler-Yuksel, M.

2011

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

citation for published version (APA)

Guler-Yuksel, M. (2011). *Inflammatory localized and generalized bone loss in recent-onset 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

Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift heeft als belangrijkste onderwerp het verlies aan gelokaliseerd en gegeneraliseerd botmineraaldichtheid (BMD) in recent gediagnosticeerde reumatoïde artritis (RA). Verder wordt er nog een uitstap gemaakt naar gelokaliseerd BMD verlies in primaire hand artrose, en het effect van behandeling met tumor necrosis factor alpha (TNF α) blokkade op secundaire hand artrose in patiënten met RA. In **hoofdstuk 1** wordt een introductie gegeven over het ziektebeeld RA, in het bijzonder de anti-reumatische behandeling en het ontstaan van gewrichtsschade en BMD verlies, en het ziektebeeld artrose, in het bijzonder de rol van ontsteking in hand artrose. RA is een chronische ziekte, waarbij het lichaam eigen cellen aanvalt, en er ontstekingen ontstaan, vooral in de kleine gewrichten van de handen en voeten. Ontsteking van het gewrichtskapsel leidt tot de verschijnselen van een gezwollen en pijnlijk gewricht, waarbij ook het kraakbeen en bot kunnen worden aangetast door hoge afbraak door cellen genaamd osteoclasten en lage aanmaak door cellen genaamd osteoblasten. Kraakbeen- en botaantasting zijn waarneembaar op röntgenfoto's van de handen en voeten in de vorm van gewrichtsspleetversmalling en erosies. De gewrichtsschade is grotendeels irreversibel.

In Nederland hebben ongeveer 7 op de 1000 mannen en 11 op de 1000 vrouwen RA, en de prevalentie van RA stijgt met de leeftijd. Het ziektebeeld varieert van patiënten met weinig en milde gewrichtsontstekingen en -schade tot patiënten met vaak en veel gewrichtsontstekingen en -schade. Zowel de gewrichtsontstekingen als de -schade kunnen leiden tot beperkingen in het functioneren, en daardoor tot verminderde kwaliteit van leven. Ontstekingen elders in het lichaam, met name in het hart en de bloedvaten, en botbreuken door osteoporose bij RA kunnen leiden tot een kortere levensverwachting.

De laatste decennia is de behandeling van RA met sprongen vooruit gegaan. De verbeteringen zijn vooral tot stand gekomen door: 1. het vroeg starten met anti-reumatische middelen, 2. het combineren van meerdere geneesmiddelen voor meer en sneller effect, 3. het ontwikkelen van nieuwe en krachtige anti-reumatische middelen, inclusief de TNF α blokkers, en 4. het doelgericht behandelen aan de hand van objectieve ziekteactiviteitsscores, waardoor de ziekte sneller en beter controleerbaar is. Echter, het was lange tijd niet bekend welk middel of welke combinatie van middelen het meest effectief en het minst toxisch is als eerste stap in patiënten met recent gediagnosticeerde RA. Ook was niet bekend welke volgende behandelstappen genomen zouden moeten worden bij falen op de eerste stap. Om antwoorden te geven op die vragen werd de *BeSt studie*, acroniem voor Behandel Strategieën, opgezet. Het onderzoek werd uitgevoerd in 20 verschillende ziekenhuizen in Zuidwest Nederland. Er werden 508 patiënten met recent gediagnosticeerde RA geïncludeerd en gerandomiseerd voor behandeling volgens een van de volgende behandelstrategieën: 1. sequentiële monotherapie, waarbij werd gestart met methotrexaat, en bij onvoldoende effect werd overgegaan op een ander geneesmiddel; 2. step-up combinatietherapie, waarbij eveneens gestart werd met methotrexaat, en bij onvoldoende effect andere geneesmiddelen stap voor stap werden toegevoegd; 3. initiële combinatietherapie met methotrexaat, sulfasalazine en een hoge dosis prednison in afbouwschema (stootkuur prednison); 4. initiële combinatietherapie met methotrexaat en de TNF α blokker infliximab. Aanpassingen van de behandelingen binnen deze strategieën waren gebaseerd op 3-maandelijke bepalingen van de ziekteactiviteit, de DAS (disease activity score), door een onderzoeksverpleegkundige. Als er onvoldoende verbetering optrad, DAS >2.4, werd de behandeling geïntensiveerd door het toevoegen of ophogen van geneesmiddelen; als de ziekteactiviteit voldoende was gedaald, DAS \leq 2.4, werden geneesmiddelen één voor één afgebouwd. Na 1 jaar bleek dat patiënten behandeld met initiële combinatietherapieën (groepen 3 en 4) sneller verbeterden in ziekteactiviteit en functioneren, minder gewrichtsschade hadden ontwikkeld, en minder therapieaanpassingen nodig hadden, vergeleken met patiënten behandeld met sequentiële monotherapie en step-up therapie (groepen 1 en 2). Na 6 jaar heeft de helft van alle patiënten klinisch langdurig geen ziekteverschijnselen meer, klinische remissie genoemd, en 1 op de 6 patiënten hoeft zelfs geen

anti-reumatische middelen meer te gebruiken. Deze resultaten onderstrepen de noodzaak van vroege en effectieve behandeling om het ontstekingsproces een halt toe te roepen, en om schade aan het bot te voorkomen of beperken.

Osteoporose, in de volksmond ook wel botontkalking genoemd, is een botziekte die wordt gekenmerkt door broos bot en afgenomen botsterkte, en die leidt tot hogere risico's op botbreuken. In Nederland hebben ongeveer 2 op de 1000 mannen en 16 op de 1000 vrouwen osteoporose, en de prevalentie van osteoporose stijgt met de leeftijd. In patiënten met RA zijn er twee soorten osteoporose of, over een bepaalde periode, BMD verlies: 1. gegeneraliseerd, te meten bijvoorbeeld in de heupen en wervelkolom, en 2. gelokaliseerd, zichtbaar in de nabijheid van de ontstoken gewrichten, bijvoorbeeld in de handen. Uit onderzoek is gebleken dat gegeneraliseerde osteoporose 2 keer vaker voorkomt in patiënten met langdurige RA dan in de normale bevolking. Een van de verklaringen hiervoor is dat ook BMD verlies mede wordt veroorzaakt door ontstekingsactiviteit. Onderzoek naar gelokaliseerd en gegeneraliseerd BMD verlies en het effect van verschillende behandelstrategieën hierop in recent gediagnosticeerde actieve RA zou meer duidelijkheid brengen in de relatie tussen lokale en systemische ontsteking en BMD verlies.

Terwijl er allerlei behandelingsmodaliteiten bestaan en nog verder worden ontwikkeld voor patiënten met RA om het ziekteproces te doen stoppen, zijn de behandelingsmogelijkheden voor patiënten met artrose beperkt tot het bestrijden van symptomen. Artrose, in de volksmond ook wel gewrichtsslijtage genoemd, is de meest voorkomende reumatische ziekte die gekenmerkt wordt door aantasting van het gewrichtskraakbeen en het bot net onder het kraakbeen. In Nederland hebben ongeveer 30 op de 1000 mannen en 50 op de 1000 vrouwen artrose, en de prevalentie van artrose stijgt sterk met de leeftijd. Patiënten met artrose hebben min of meer evenveel last van beperkingen in het dagelijks leven als patiënten met RA. Recent onderzoek heeft aangetoond dat, net als in RA, ook in hand artrose ontstekingsactiviteit een belangrijke rol lijkt te spelen. Dit betekent dat krachtige ontstekingsremmers, die ook in RA gebruikt worden, mogelijk ook effectief zouden kunnen zijn in patiënten met hand OA.

Gegeneraliseerde osteoporose in recent gediagnosticeerde RA

Gegeneraliseerde osteoporose is een bekende complicatie in patiënten met lang bestaande RA met veel gewrichtsschade, beperkt functioneren, en immobiliteit, en leidt tot een 2 keer hogere kans op heup- en wervelkolombreuken. De verklaringen voor de hogere prevalentie van gegeneraliseerde osteoporose in langdurige RA zijn: 1. het voorkomen van beide ziektes in dezelfde soort patiëntengroep, namelijk met name oudere vrouwen, 2. het ontstaan van osteoporose als gevolg van RA door langdurige immobiliteit, een bekend risicofactor voor osteoporose, 3. het langdurig gebruik van prednison, een bekend veroorzaker van osteoporose, en 4. het ontstaan van osteoporose door het ontstekingsproces zelf. Om te onderzoeken of gegeneraliseerde osteoporose een direct gevolg van de ontsteking is, moet er gekeken worden naar osteoporose in patiënten met recent gediagnosticeerde actieve RA die nog geen anti-reumatische middelen, en dus ook nog geen prednison, hebben gebruikt. In **hoofdstuk 2** wordt beschreven dat 11% van de patiënten, die gemiddeld net 2 weken gediagnosticeerd zijn met RA en nog niet gestart zijn met anti-reumatische middelen, osteoporose hebben. Eerder onderzoek liet zien dat dit percentage vergelijkbaar is in de algemene Nederlandse bevolking. Echter, naast bekende risicofactoren van gegeneraliseerde osteoporose, zoals postmenopauzale status bij vrouwen, laag gewicht, en het familiar voorkomen van osteoporose, bleek ook de duur van de ontstekingsklachten en de aanwezigheid van reumafactor, een voorspeller voor hoge ontstekingsactiviteit, risicofactoren te zijn van gegeneraliseerde osteoporose in RA. Dit suggereert dat gegeneraliseerde osteoporose het gevolg is van ontstekingsactiviteit, echter door de korte duur van ontstekingsactiviteit is de prevalentie osteoporose in patiënten met pas gediagnosticeerde RA niet hoger dan in de algemene bevolking.

Gegeneraliseerd BMD verlies in het eerste jaar van RA

Gegeneraliseerde osteoporose, over een bepaalde periode BMD verlies genoemd, lijkt dus in RA mede veroorzaakt te zijn door het ontstekingsproces zelf. Ook anti-reumatische geneesmiddelen hebben verschillende effecten op BMD verlies. Van prednison is bekend dat het meer gegeneraliseerd BMD verlies geeft, terwijl de TNF blokker infliximab mogelijk geassocieerd is met toename in BMD. Het effect van verschillende moderne behandelstrategieën, één inclusief prednison stootkuur en één inclusief infliximab, op gegeneraliseerd BMD verlies is niet bekend. In **hoofdstuk 3** demonstreren we dat er in het eerste jaar van RA BMD verlies van 1.0% en 0.8% is in de heup en wervelkolom. Dit lijkt aanzienlijk meer te zijn dan het BMD verlies van ongeveer 0.5% in de heup *na 2 jaar* in de algemene Nederlandse bevolking. Er wordt geen verschil gezien in gegeneraliseerd BMD verlies tussen de 4 behandelstrategieën in de BeSt studie. Dus, combinatietherapie met prednison stootkuur (groep 3) geeft niet meer gegeneraliseerd BMD verlies dan combinatietherapie met infliximab. Dit geeft aan dat het negatief effect van prednison op BMD teniet wordt gedaan door het sterk ontstekingsremmend effect dat het bot beschermt tegen afbraak. Calcium and vitamine D supplementen stoppen gegeneraliseerd BMD verlies in RA op zich niet, maar het gebruik van bisfosfonaten wel. Patiënten met meer gewrichtsschade hebben meer gegeneraliseerd BMD verlies, wat sterk suggereert dat gegeneraliseerd BMD verlies en gewrichtsschade dezelfde onderliggende ontstaansmechanismen hebben.

Gelokaliseerd en gegeneraliseerd BMD verlies in de eerste jaren van RA

Het lijkt in lijn der verwachting dat gelokaliseerd BMD, in de nabijheid van ontstoken gewrichten, meer gevoelig zal zijn voor het effect van ontstekingscellen en –mediatoren dan gegeneraliseerd BMD in de heup en wervelkolom, waar minder of geen lokaal ontstekingsactiviteit is. In **hoofdstuk 4** tonen we aan dat er na 2 jaar behandeling inderdaad meer gelokaliseerd BMD verlies in de handen is dan gegeneraliseerd BMD verlies in de heup en wervelkolom (mediaan verlies 2.5% versus 0.5 en 1.0%). Terwijl gegeneraliseerd BMD verlies weer min of meer gelijk is in alle behandelgroepen, is er duidelijk minder gelokaliseerd BMD verlies na 1 en 2 jaar in de combinatietherapie groepen door de snellere en effectievere remming van de ontstekingsactiviteit gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling (mediaan verlies 3.6%, 3.3%, 1.4%, en 1.6% voor groepen 1-4 na 2 jaar). Dat er geen duidelijke verschillen zijn in gelokaliseerd BMD verlies tussen de combinatietherapie met prednison stootkuur en de combinatietherapie met infliximab, suggereert dat het beschermend effect van effectieve ontstekingsremming op bot het negatief effect van prednison neutraliseert, en dat combinatietherapie met een TNF α blokker niet superieur is aan combinatietherapie met prednison stootkuur. Het meest belangrijke voor het behoud van BMD, vooral lokaal, is dat ontsteking snel en effectief onderdrukt moet worden in RA. Dat ontsteking gerelateerd is aan BMD verlies wordt nog eens benadrukt door de associatie tussen gelokaliseerd en gegeneraliseerd BMD verlies en progressieve gewrichtsschade. Verder blijkt het gebruik van bisfosfonaten te beschermen tegen gegeneraliseerd BMD verlies, maar niet tegen gelokaliseerd BMD verlies in de handen, mogelijk omdat de conventionele orale bisfosfonaten niet sterk genoeg zijn om de door de hoge ontstekingsactiviteit aangewakkerde botafbraak te reduceren. Om gelokaliseerd BMD verlies te verminderen en te stoppen is dus adequate remming van de ontstekingsactiviteit noodzakelijk.

Toename in gelokaliseerd BMD in RA patiënten in remissie

Hoge ontstekingsactiviteit resulteert in zowel gewrichtsschade als gelokaliseerd en gegeneraliseerd BMD verlies. Effectieve remming van de ontsteking zou kunnen leiden tot afname van botschade daar bot een dynamisch orgaan is met continue afbraak en aanmaak. Herstel van erosieve gewrichtsschade wordt weleens gezien, maar toename in gelokaliseerd BMD is waarschijnlijk in geval van lage of afwezige ziekteactiviteit sneller detecteerbaar door het proces zelf, en de manier van meting met de volledig geautomatiseerde en sensitieve techniek digital X-ray radiogrammetry (DXR). In **hoofdstuk 5** wordt aangetoond dat RA patiënten in continue klinische remissie, $DAS < 1.6$, gedurende 1 jaar op groepsniveau geen BMD verlies meer vertonen, terwijl RA patiënten met lage of hoge ziekteactiviteit, $1.6 \leq DAS \leq 2.4$ en $DAS > 2.4$, respectievelijk, aanzienlijk gelokaliseerd BMD verlies vertonen (0% versus 2 en 3%). Op patiënteniveau, hebben zelfs 35% van de patiënten in klinische remissie toename in BMD vergeleken met 11% en 6% van de patiënten met lage en hoge ziekteactiviteit. De patiënten met toename in BMD hebben ook geen toename in hun gewrichtsschade, terwijl patiënten met stabiele BMD en BMD verlies een toename in Sharp-vanderHeijde schadepunten hebben van 2 en 4 punten, respectievelijk. Deze resultaten bevestigen dat gelokaliseerd BMD verlies een dynamische marker is voor de huidige status van ontstekingsactiviteit in RA. Tevens suggereren deze resultaten dat remissie, en niet lage ziekteactiviteit, het doel is waarop therapie aangepast zou moeten worden om botschade te stoppen.

Gelokaliseerd BMD verlies als voorspeller van destructieve RA

Gelokaliseerd BMD verlies wordt al gezien in de vroege fase van RA, voor er sprake is van gewrichtsschade, en zelfs in de ongedifferentieerde fase van het ziekteproces. In **hoofdstuk 6** demonstreren we de waarde van gelokaliseerd BMD verlies, gemeten met DXR, om latere gewrichtsschade in vroege RA te voorspellen. In het eerste jaar van de ziekte, is de sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van BMD verlies in de handen om progressieve gewrichtsschade te detecteren hoog, 87% en 93%, respectievelijk, terwijl de specificiteit en positief voorspellende waarde laag is, 36% en 23%, respectievelijk. Gelokaliseerd BMD verlies in het eerste jaar voorspelt progressieve gewrichtsschade in de handen en voeten in de 3 jaren erna. Echter, gewrichtsschade gedurende het eerste jaar is een bijna 10 keer sterkere voorspeller voor latere gewrichtsschade. Mogelijk dat eerdere evaluatie van veranderingen in gelokaliseerd BMD gedurende het ziekteproces, bijvoorbeeld na 3 maanden na het diagnosticeren van RA, of zelfs in de ongedifferentieerde fase van het ontstekingsproces, meer voorspellende waarde heeft in klinische praktijk.

Ontsteking en progressieve hand artrose

Zoals beschreven in de eerdere hoofdstukken, is gelokaliseerd BMD verlies in de handen een dynamische marker voor ontstekingsactiviteit in RA. Er zijn sterke aanwijzingen dat ontsteking ook een rol speelt in het ontstaan dan wel verergeren van hand artrose. In **hoofdstuk 7** wordt de associatie tussen gelokaliseerd BMD verlies in de handen en progressieve röntgenshade over 2 jaar in patiënten met primaire hand OA in de Genetica, Artrose en Progressie (GARP) studie onderzocht. Gelokaliseerd BMD verlies wordt 2 keer zo vaak in patiënten met progressieve hand OA gezien dan in patiënten met non-progressieve hand OA of helemaal geen hand OA. Een van de mogelijke verklaringen hiervoor is dat ontsteking (progressieve) hand OA medeveroorzaakt, en dit indiceert nieuwe targets voor behandelmodaliteiten in hand OA.

TNF α blokker tegen progressieve hand OA in RA

Nieuwe behandel mogelijkheden zijn nodig in hand OA door de hoge prevalentie, hoge belasting van patiënt en maatschappij, en het beperkte repertoire aan geneesmiddelen die bovendien enkel symptomen bestrijden maar niet het ziekteproces een halt toeroepen. Aangezien ontsteking een belangrijke rol lijkt te spelen in hand OA, zou blokkade van TNF α een target kunnen zijn in hand OA om het ziekteproces te stoppen. **Hoofdstuk 8** adresseert progressie in secundaire artrotische gewrichtsschade in patiënten met RA in de BeSt studie. In deze RA patiënten, heeft 1 op de 10 patiënten nieuwe secundaire hand OA, en 1 op de 3 progressieve secundaire hand OA gedurende een periode van 3 jaar. Hoge ontstekingsactiviteit, uitgedrukt in hoge bezinking en progressieve erosieve gewrichtsschade gedurende 3 jaar, is geassocieerd met nieuwe en progressieve secundaire OA in de distale interfalangeale gewrichten. Patiënten die behandeld werden met de TNF α blokker infliximab ontwikkelen minder vaak secundaire OA in de proximale interfalangeale gewrichten, onafhankelijk van remming van ontsteking, wat suggereert dat blokkade van TNF α effectief is tegen secundaire hand OA door direct effect op het botmetabolisme, en niet indirect via remming van ontsteking. Meer onderzoek naar het effect van TNF α blokkers op hand OA zijn nodig.

Toekomstperspectieven

Dit proefschrift benadrukt dat in recent gediagnosticeerde RA, gelokaliseerd BMD verlies en, in mindere mate, gegeneraliseerd BMD verlies veroorzaakt wordt door ontstekingsactiviteit, en dat daarom vroege en effectieve anti-reumatische behandeling noodzakelijk is om BMD verlies in RA te voorkomen. Terwijl, ten aanzien van bescherming van BMD, TNF α blokkers theoretisch gezien de voorkeur lijken te hebben door hun mogelijk positief effect op botaanmaak, ondersteunen de onderzoeken in dit proefschrift het belang van snelle en effectieve remming van de ontsteking, ongeacht de keuze voor de anti-reumatische middelen. Zelfs combinatietherapie met prednison stootkuur beschermt relatief BMD door de sterke remming van ontsteking. Desalniettemin is behandeling met anti-osteoporose middelen, met name bisfosfonaten, noodzakelijk om verder gegeneraliseerd BMD verlies te voorkomen, echter effect van deze middelen op gelokaliseerd BMD verlies ontbreekt.

Daar hoge botafbraak door osteoclasten en lage botaanmaak door osteoblasten verantwoordelijk zijn voor zowel gewrichtsschade als gelokaliseerd en gegeneraliseerd BMD verlies in RA, is de uitdaging om geneesmiddelen te vinden die alle 3 de vormen van botschade in een keer aanpakken. Directe interventie in osteoclast-gerelateerde mechanismes zouden kunnen leiden tot zowel afname in gewrichtsschade als afname in gelokaliseerd en gegeneraliseerd BMD verlies. Het nieuw geneesmiddel denosumab, dat een stimulator van osteoclasten remt, stopt in klinische onderzoeken alle vormen van botschade, en er wordt zelfs herstel van gewrichtsschade en toename van gelokaliseerd en gegeneraliseerd BMD gezien. Echter, denosumab heeft geen effect

op gewrichtsontstekingen. Een ander groep geneesmiddelen die ook een direct remmend effect heeft op osteoclast activiteit is de groep van bisfosfonaten. Sterke bisfosfonaten, zoals zoledronaat, lijken, naast gegeneraliseerd BMD verlies, ook gewrichtsschade en gelokaliseerd BMD verlies te voorkomen, maar hebben geen effect op ontstekingsactiviteit. Nieuwe gerandomiseerde klinische studies zijn nodig om het effect van combinatietherapieën met direct osteoclast remmende geneesmiddelen, zoals denosumab en zoledronaat, en ontstekingsremmende geneesmiddelen op gewrichtsschade, gelokaliseerd en gegeneraliseerd BMD, botbreuken, en klinische parameters te onderzoeken.

RA is een heterogene ziekte variërend van een niet-destructieve ziekte goed reagerend op monotherapie tot ernstige, destructieve ziekte refractair tegen multipale intensieve behandelingen. Gepersonaliseerde anti-reumatische behandeling op maat voor ieder individuele patiënt zou leiden tot zowel minder onderbehandeling, en dus minder botschade en functionele beperking, en minder overbehandeling, en dus minder onnodige bijwerkingen en kosten. Ondanks recente ontwikkelingen ten aanzien van het identificeren van voorspellers van destructieve ziekte, zoals de aanwezigheid van autoantistoffen en gewrichtsschade bij de diagnose van de ziekte, zijn meer accurate middelen nodig om vroeg en sensitief onderscheid te kunnen maken tussen destructief en niet-destructief ziektebeloop. Gelokaliseerd BMD verlies in de handen gemeten met de DXR lijkt een veelbelovende en sensitieve parameter om gewrichtsschade in RA te voorspellen, aangezien DXR BMD verlies eerder detecteert dan dat er op röntgenfoto's gewrichtsschade gedetecteerd kan worden. Echter, na 1 jaar behandeling, is gewrichtsschade op röntgenfoto's een sterkere voorspeller van latere gewrichtsschade dan BMD verlies gemeten met DXR. Gelokaliseerd BMD verlies gedurende de eerste maanden van de ziekte, of zelfs in de ongedifferentieerde fase van het ziekteproces, zou een grotere voorspellende waarde kunnen hebben in klinische praktijk. Meer onderzoek naar de voorspellende waarde van gelokaliseerd BMD verlies gemeten met de DXR, en de additionele waarde ervan wanneer het geïncorporeerd wordt in bekende voorspelmodellen, is nodig in RA en ongedifferentieerde artritis. Bovendien zouden nieuwe biomarkers, die de activiteit van het synovium-, bot-, en kraakbeenweefsel reflecteren, deze voorspellingsmodellen wellicht nog meer kunnen verbeteren.

In tegenstelling tot RA, zijn er voor patiënten met artrose alleen maar geneesmiddelen die de symptomen doen verminderen beschikbaar. Nieuwe kennis over ontstaansmechanismes van artrose zouden kunnen leiden tot nieuwe behandelingsdoelen. Ontsteking lijkt een belangrijk rol te spelen in het ontstaan en verergeren van hand artrose. TNF α blokkers verminderen de incidentie van secundaire hand artrose in patiënten met RA in de BeSt studie. De potentiële waarde van behandeling met TNF α blokkers, en andere sterke ontstekingsremmers, moet in patiënten met primaire hand OA onderzocht worden. En daar TNF α blokkade secundaire hand OA niet via remming van ontsteking beïnvloedt, moet verder onderzoek gedaan worden naar andere botafhankelijke targets als behandelopties in hand OA.

Conclusies

Patiënten met recent gediagnosticeerde RA met hoge ziekteactiviteit hebben significant gelokaliseerd en, in mindere mate, gegeneraliseerd BMD verlies in de eerste jaren van het ziekteproces. Vroege en effectieve interventie met anti-reumatische combinatietherapie, met prednison stootkuur of infliximab, resulteert in minder gelokaliseerd BMD verlies in de handen. Conventionele orale bisfosfonaten beschermen tegen gegeneraliseerd, echter niet tegen gelokaliseerd BMD verlies, in RA. In patiënten in klinische remissie, wordt toename in gelokaliseerd BMD vaak gezien. Gelokaliseerd hand BMD verlies in het eerste jaar van het ziekteproces voorspelt latere gewrichtsschade, echter niet onafhankelijk van gewrichtsschade in het eerste jaar. Net als in RA is gelokaliseerd BMD verlies in de handen geaccelereerd in

progressieve hand artrose, wat de rol van ontstekingsactiviteit in primaire hand artrose benadrukt. Behandeling met TNF α blokker infliximab vermindert secundaire artrotische gewrichtsschade in de handen waarschijnlijk door het botmetabolisme direct te beïnvloeden en niet via remming van de ontstekingsactiviteit.

Het identificeren van behandelstrategieën om alle vormen van botschade en functionele beperking te behandelen en voorkomen in RA en artrose blijft een uitdaging. Het bereiken van remissie in patiënten met RA en artrose is het ultieme doel.