



Anselmus Colloquium

REUMA, een gew(r)ichtige familie
pathofysiologie en behandeling

Samenstellers
JJ Tukker en C. Oussoren

Anselmus

is de eerste apotheker in de Nederlanden wiens naam op schrift gevonden is. Hij kreeg in 1276 een werkruimte aangeboden van de toenmalige elect (een niet-gewijde bisschop) van Utrecht.

Bron: P van der Wielen. Pharm. Weekbl 71: 715-718 (1934)

De Stichting Organisatie Anselmus Colloquium

stelt zich tot doel het jaarlijks organiseren van een themadag over een farmaceutisch-technologisch onderwerp en dit te belichten vanuit een therapeutische invalshoek.

Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:

dr EMG van Bommel	GBP Consultancy bv
dr EJ van Hoogdalem	Clinical Reach Drug Development bv
drs KH Hoogendoorn	Centocor bv
dr C Oussoren	Universiteit Utrecht
drs AMI van Paassen	Centocor bv
dr JJ Tukker	Pharmedia

Reuma, een gew(r)ichtige familie

pathofysiologie en behandeling

Samenstellers: JJ Tukker en C Oussoren

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2010)

Met lit. opg.

ISBN/EAN 978-90-73520-22-6

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder

Houten, september 2010

Hoewel bij het samenstellen van deze proceedings de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de Stichting Organisatie Anselmus Colloquium geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige drukfout of andere onjuistheid in deze uitgave.

INDELING EN PATHOLOGIE VAN DE REUMAFAMILIE	
• prof. dr PLCM van Riel	4
IMMUNOLOGISCHE ASPECTEN VAN REUMA	
• dr E Lubberts	18
REUMATOÏDE ARTRITIS: DE KLASSIEKE BEHANDELING	
• prof. dr AFAM Schobben	36
BIOLOGICALS BIJ REUMATOÏDE ARTRITIS	
• dr BJF van den Bemt	56
DE TOEKOMSTIGE BEHANDELING VAN REUMATOÏDE ARTRITIS	
• dr GJ Wolbink	70
DE PATIËNT CENTRAAL	
• drs E Dik	90

PROF. DR PLCM VAN RIEL



Piet van Riel (1953) studeerde geneeskunde aan de Katholieke Universiteit Nijmegen, en volgde van 1979 tot 1985 de opleiding tot internist aan het St Radboud ziekenhuis te Nijmegen. In 1983 promoveerde hij op het proefschrift 'Studies on auranofin and aurothioglucose in rheumatoid arthritis'. In 1986 rondde hij de opleiding tot reumatoloog af.

In 1985 werd hij staflid Interne Geneeskunde van het St Radboud ziekenhuis, en in 1995 chef de clinique van de afdeling reumatologie. Vanaf 1997 is hij hoogleraar Reumatologie aan het academisch ziekenhuis St Radboud en vanaf 2003 hoofd van de afdeling reumatische ziekten.

Hij heeft diverse bestuursfuncties bekleed in algemeen medische verenigingen en was in het bijzonder voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie van 2003 tot 2009. Zijn wetenschappelijke interesse ligt met name op het gebied van de klinimetrie en farmacotherapie van reumatische aandoeningen. Naast co-editor van *Arthritis and Rheumatism* is hij lid van diverse Editorial boards. Zijn publicatielijst bevat meer dan 500 peer reviewed artikelen en hij was editor van diverse boeken op het gebied van de reumatologie.

INDELING EN PATHOLOGIE VAN DE REUMAFAMILIE

PLCM van Riel

Klachten van het bewegingsapparaat komen zeer frequent voor, ongeveer 50% van de Nederlandse volwassen bevolking heeft hier jaarlijks wel eens last van. De helft van hen bezoekt in verband met deze klachten de huisarts. Hiermee zijn klachten van het bewegingsapparaat naast hart- en vaatziekten en klachten van de luchtwegen de meest voorkomende redenen om de huisarts te consulteren.

Hoewel de klachten waarmee patiënten met verschillende reumatische aandoeningen zich presenteren grote overeenkomsten vertonen, vaak is dit pijn, stijfheid en functieverlies, is het toch van groot belang tijdig onderscheid te maken tussen de diverse reumatische aandoeningen omdat dan snel een adequate behandeling kan worden gestart. De laatste jaren zijn er voor diverse aandoeningen nieuwe diagnostische criteria ontwikkeld. Daarnaast zijn er vele nieuwe medicamenteuze interventies beschikbaar gekomen. Daarnaast zijn er nieuwe behandelstrategieën ontwikkeld waarbij grote aandacht wordt besteed aan het regelmatig monitoren en op geleide hiervan aanpassen van de medicatie. Vele gerandomiseerde studies hebben inmiddels aangetoond dat bij patiënten met reumatoïde artritis een dergelijk beleid resulteert in een betere uitkomst voor de patiënt dan wanneer dit niet wordt gedaan. Dit heeft bijvoorbeeld geresulteerd in een landelijke richtlijn voor reumatoïde artritis waarin adviezen zijn opgenomen voor diagnostiek en behandeling. In de presentatie zal aandacht besteed worden aan deze ontwikkelingen. Daarnaast zal stil gestaan worden bij de problemen die ervaren worden bij het implementeren van dergelijke studie resultaten in de dagelijkse praktijk.

DR E LUBBERTS



Erik Lubberts studeerde biologie aan de Rijksuniversiteit Groningen (RuG). In de periode 1995-1999 werd in het St Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen promotieonderzoek uitgevoerd naar de rol van IL-4 en IL-10 in de regulatie van experimentele artritis (Promotor: prof. dr WB van den Berg). In 2002/2003 was hij onderzoeker aan de LSU Health Science Center in New Orleans, USA en aan de Harvard Institute of Medicine te Boston, USA waar onderzoek is verricht naar de

rol van IL-17 en RANKL in het ontstekings- en destructieproces van artritis. Sinds 2005 is hij aangesteld als hoofd van het onderzoekslaboratorium van de afdeling Reumatologie aan de Erasmus MC te Rotterdam. Het onderzoek van de afdeling reumatologie concentreert zich op de vroege diagnose en behandeling van RA en op het begrijpen van de immunologische mechanismen die een essentiële rol spelen bij de ontwikkeling van chronische destructieve artritis. Centraal hierbij staat het onderzoek naar de rol van de IL-23/Th17-immuunroute in het ontstaan van artritis.

IMMUNOLOGISCHE ASPECTEN VAN REUMA

E Lubberts

Inleiding

Reuma is een verzamelnaam voor verschillende aandoeningen aan het bewegingsapparaat. Meer dan 130 chronische aandoeningen aan gewrichten, pezen en botten vallen onder de naam reuma. Ruim 2.3 miljoen Nederlanders hebben reuma waarvan reumatoïde artritis de meest agressieve vorm is (bron: reumafonds.nl). Iedereen kan reuma krijgen, op elke leeftijd.

Reuma is onder te verdelen in drie categorieën:

- ontstekingsreuma: hierbij staat ontsteking centraal in het ontstaan van gewichtsdestructie;
- artrose: onbalans tussen slijtage en het natuurlijk herstel van het gewrichtskraakbeen;
- wekedelenreuma: veroorzaakt pijn aan onder andere spieren, banden, pezen en kapsel om gewrichten.

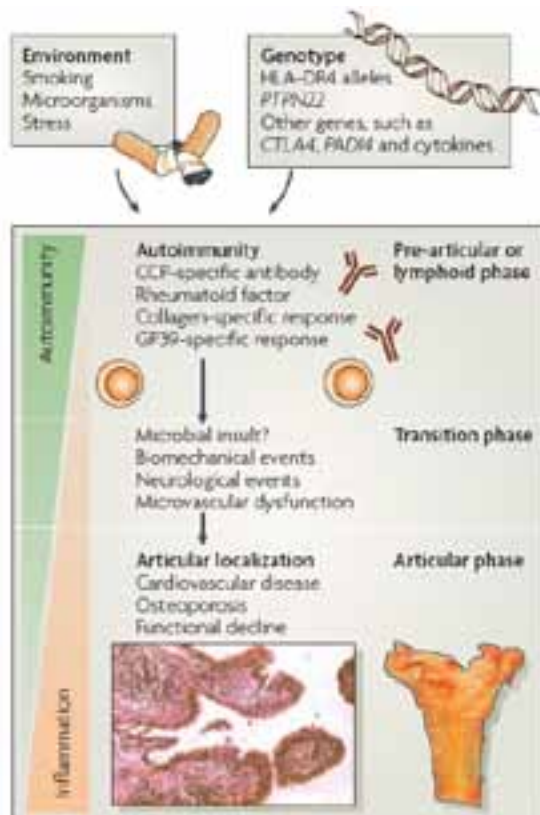
In dit hoofdstuk zullen voornamelijk de immunologische aspecten van reumatoïde artritis worden besproken.

Genetische en omgevingsfactoren

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische progressieve ontstekingsziekte die gekarakteriseerd wordt door poliartritis met verschillende systemische symptomen. De primaire doelen in RA zijn het synoviaal membraan, kraakbeen en het bot. Het synoviale ontstekingsinfiltraat bestaat uit onder anderen T-cellen, B-cellen, monocytën/macrofagen, dendritische cellen (DC) en plasmacellen. Ondanks intensief onderzoek is de etiologie van RA niet bekend. Aangenomen wordt dat RA het resultaat is van genetische predispositie in samenhang met omgevingsfactoren. De genetische bijdrage van HLA-DR-genen (HLA = *Humane Leukocyten Antigeen*, groep van histocompatibiliteitsantigenen, ofwel MHC op de celmembraan van kernhoudende cellen en trombocyten. Deze antigenen zijn erfelijk bepaald) zijn het meest overtuigend als het gaat om de genetische bijdrage aan RA. Vooral voor het HLA-DR4-allel zijn er sterke associaties gevonden in verschillende etnische groeperingen. Toch is er geen sluitend bewijs voor de aanwezigheid van dit allel en het ontstaan van RA, en ook in die gevallen dat

er wel een associatie is aangetoond is het mechanisme voor deze associatie niet bekend. Inmiddels zijn er vele mutaties of nieuwe SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*, of enkel-nucleotidepolymorfisme, betreft een variatie in het DNA -en polymorfisme- van een enkel-nucleotide lang) gevonden voor RA met een opvallend hoog percentage die een link vertonen met de T-celroute, Fc- γ -receptoren en cytokinen (McInnes en Schett, 2007).

Naast de genetische factoren zijn omgevingsfactoren belangrijk voor de ontwikkeling van RA (figuur 1). Lange tijd is gedacht dat virale of bacteriële infecties ten grondslag zouden kunnen liggen aan de ontwikkeling van RA. Wetenschappelijk bewijs voor dit soort infecties is echter nooit geleverd. Onlangs is duidelijk geworden dat roken een risicofactor is voor RA, vooral in combinatie met bepaalde HLA-DR-genen en de zogenaamde shared-epitoot (McInnes en Schett, 2007).



Figuur 1. De rol van genetische en omgevingsfactoren in de pathogenese van RA (uit: McInnes en Schett, 2007).

Cytokinen

Cytokinetherapie wordt nu gebruikt als methode voor de behandeling van RA. Het gebruik van antilichamen gericht tegen TNF is hiervan het beste voorbeeld en is de eerste biologische therapie voor de behandeling van chronische inflammatoire ziekten (Feldmann en Maini, 2001). Geactiveerde macrofagen in het synovium produceren grote hoeveelheden pro-inflammatoire cytokinen zoals TNF, IL-1, IL-6, IL-12 en de recent ontdekte IL-23. De observatie dat het neutraliseren van TNF in ex vivo synoviale weefselcultures resulteert in verminderde productie van IL-1 en IL-6, heeft tot de idee geleid dat er regulerende cytokinenetwerken in het synovium bestaan (Firestein, 2003; McInnes en Liew, 2005). Naast de pro-inflammatoire cytokinen zijn er anti-inflammatoire cytokinen zoals IL-10, TGF- β , IL-4 die een modulerende rol kunnen spelen in het gewrichtsontstekingsproces. In RA is de balans tussen de pro-inflammatoire en de anti-inflammatoire cytokinen verstoord en therapie richt zich vaak op het herstel van dit evenwicht.

B-cellen en autoantilichamen

De interesse en het belang van B-cellen in de pathogenese van RA is onlangs enorm toegenomen door de gegevens uit de rituximabstudies (CD20-specifieke monoklonale-antilichaamtherapie). Rituximab depleteert alle B-celsubsets behalve plasmacellen (plasmacellen hebben geen CD20 op hun oppervlak). B-cellen kunnen op verschillende manieren bijdragen aan de pathogenese van RA, zoals: 1) antigeen presenterende cellen; 2) cytokineproducerende cellen; en 3) als plasmacellen die zorgen voor de productie van immunoglobulines (antilichamen of autoantilichamen). Reumafactor (RF) is een van de autoantilichamen en is al sinds 1948 bekend. Dit autoantilichaam is niet specifiek voor RA. Recent is aangetoond dat antilichamen tegen cyclisch gecitrullineerde eiwitten (anti-CCP, ook wel ACPA: antilichamen tegen gecitrullineerde eiwitten/peptiden) specifiek zijn dan RF voor RA (Klareskog *et al*, 2008). Deze ACPA's kunnen al vele jaren voor het klinisch uitbreken van de ziekte in het bloed van de patiënt worden aangetoond (pre-articulaire fase) (McInnes en Schett, 2007). Echter, het is niet bekend of deze autoantilichamen bijdragen aan het ontstaan van RA of een afspiegeling zijn van het ziekteverloop. Daarnaast zijn er ACPA-negatieve patiënten die wel RA ontwikkelen, suggererend dat er mogelijk twee typen RA zijn: ACPA-positieve en

ACPA-negatieve patiënten. De rol en het mechanisme van ACPA in het ontstaan van RA zal in de komende jaren verder onderzocht moeten worden.

Roken werd al eerder genoemd als risicofactor voor RA vooral in HLA-DR4-positieve individuen. Dit heeft vooral te maken met het feit dat roken de citrullinering van lichaamseigen eiwitten promoot. Het is mogelijk dat dit soort omgevingsfactoren direct gerelateerd zijn aan reacties die gedreven worden door pathogene autoantigenen.

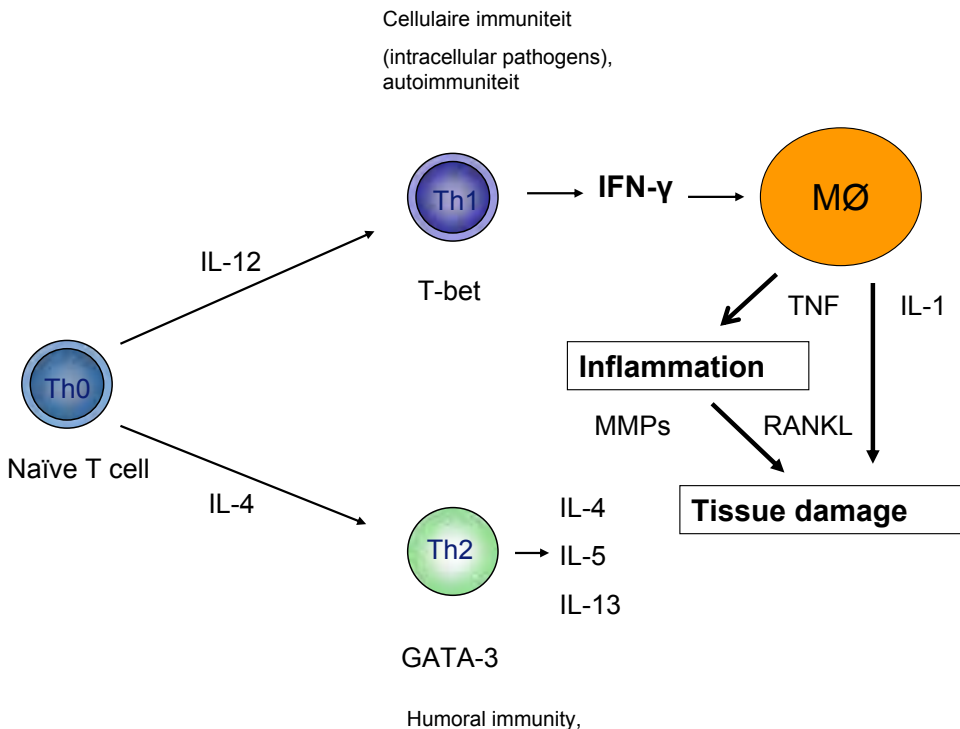
T-cellen en de verschillende T-celsubtypen

Th1/Th2-differentiatie en de ontdekking van Th17

Naast B-cellen behoren T-cellen ook tot het verworven immuunsysteem. Twee belangrijke groepen van T-cellen zijn de CD4- en CD8-positieve T-cellen. Cytotoxische T-cellen behoren tot de CD8+-T-cellen en zijn betrokken bij het opruimen van vooral met virussen geïnfecteerde cellen. Deze groep van T-cellen zal niet verder in dit hoofdstuk worden besproken. De focus ligt op de CD4+-T-cellen, en vooral de zogenaamde T-helpercellen die zowel B-cellen kunnen helpen in de ontwikkeling naar antilichaamproducerende plasmacellen als ook de cytotoxische T-cellen. Naïeve CD4+-T-cellen kunnen differentiëren naar verschillende T-celsubsets. De differentiatie is sterk afhankelijk van het cytokinemilieu waarin de naïeve T-cel zich bevindt. Dit cytokinemilieu wordt sterk bepaald door de antigeenpresenterende cel (APC) die antigeen presenteert aan de naïeve T-cel. Het type antigeen heeft invloed op de cytokine-expressie door de APC. Begin jaren '80 ontdekten Coffman en Mosmann de zogenaamde Th1- en Th2-cellen (Mosmann *et al*, 1986; Mosmann en Coffman, 1989). Ondanks het feit dat niet alle klinische en pathologische verschijnselen van verschillende ziektebeelden konden worden verklaard door het Th1/Th2-concept hebben deze cellen bijna 20 jaar lang de immunologie van T-cellen bepaald. Onlangs is er een nieuwe T-helpersubset ontdekt, de zogenaamde Th17-cellen, die bepaalde onduidelijkheden over de rol van Th1/Th2 in chronische ontstekingsprocessen en auto-immuunziekte heeft helpen oplossen.

Lang is gedacht dat Th1-cellen een centrale rol speelden in de ontwikkeling van verschillende auto-immuunziekten (figuur 2). Dit was onderbouwd door het gegeven dat wanneer IL-12 werd geneutraliseerd met behulp van een antilichaam gericht tegen IL-12p40 aan het begin van verschillende auto-immuunziekten in de

muis, zoals EAE (auto-immuun model voor humaan multiple sclerose (MS)) en collageen artritis (auto-immuun model voor humaan reumatoïde artritis (RA)), de ziekteverschijnselen werden onderdrukt en er dus minder ernstige ziekte in deze muizen optrad. Echter, in het begin van de 21^e eeuw werd ontdekt dat IL-12p40 niet alleen toebehoort aan IL-12 maar ook onderdeel is van een nieuw cytokine met de naam IL-23. Dit cytokine behoort tot de IL-12-familie en bestaat uit de zogenaamde p40-eenheid en een specifieke p19-eenheid. Met andere woorden, in de studies waar het anti-IL-12p40-antilichaam is gebruikt voor het neutraliseren van IL-12, is niet alleen IL-12-activiteit geblokkeerd, maar ook de IL-23-activiteit. Hierdoor was het in een keer niet meer duidelijk of IL-12 centraal stond of dat IL-23 net zo belangrijk, of misschien wel belangrijker was in de ontwikkeling van auto-immuunziekten.



Figuur 2. Het Th1/Th2-concept zoals voor het eerst beschreven begin jaren '80 (naar Mosmann en Coffman, 1989)

Een ander moeilijk te verklaren verschijnsel vanuit het Th1/Th2-concept was dat wanneer tijdens de ontwikkeling van een auto-immuunziekte in de muis zoals collageen artritis, het Th1 cytokine IFN- γ of de IFN- γ -signaleringsroute werd geblokkeerd, dan werd de artritis niet minder maar juist erger (figuur 2). Vanuit de idee dat Th1-cellen centraal staan in de ontwikkeling van auto-immuunziekte was dit lang een moeilijk te verklaren verschijnsel.

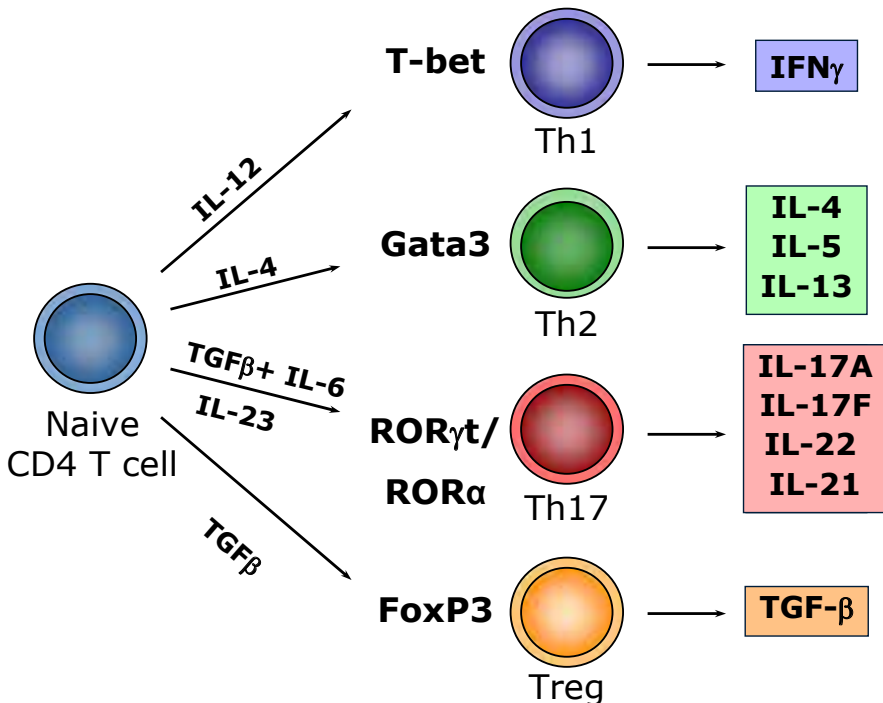
De ontdekking van IL-23 gaf aanleiding om de rol van dit cytokine in de ontwikkeling van auto-immuunziekte en de relatie met IL-12 hierin verder te onderzoeken. Hiervoor werden cytokinespecifieke knock-out-muizen gecreëerd waarin zeer specifiek de rol van deze twee cytokinen in de ontwikkeling van auto-immuunziekte is onderzocht. In zowel het muizenmodel voor MS als voor RA werd aangetoond dat niet IL-12 cruciaal is voor de ontwikkeling van deze auto-immuunmodellen maar IL-23. De IL-23p19-knock-out-muis was volledig beschermd tegen de ontwikkeling van EAE en collageen artritis. Opvallend was dat de muizen die geen collageen artritis hadden gekregen wel antigeenspecifieke IFN-gamma producerende CD4+-T-cellen hadden maar het T-celcytokine IL-17 was afwezig (Murphy *et al*, 2003; Cornelissen *et al* 2009). Verder onderzoek heeft aangetoond dat CD4+-T-cellen IL-17 kunnen maken en dat deze Th17-cellen een eigen T-celsubset vormen met een eigen transcriptiefactor (Korn *et al*, 2009). Verder is er vooral in vivo een sterke relatie tussen IL-23 en deze Th17-cellen.

T-helpercelsubsets: functie, cytokineprofielen and transcriptiefactoren

Een naïeve CD4+-T-cel kan differentiëren naar een Th1- of een Th2-cel in aanwezigheid van respectievelijk IL-12 of IL-4. Th1-cellen produceren IFN- γ dat in staat is macrofagen te activeren tot de productie van TNF, IL-1, IL-12 en andere pro-inflammatoire cytokinen (figuur 2). Th1-cellen zijn belangrijk voor de activatie van macrofagen en het helpen opruimen van intracellulaire infecties (figuur 2). De rol van Th1 in chronische ontstekingsprocessen en auto-immuunziekte is op dit moment niet volledig duidelijk (zie hieronder). Th2-cellen produceren IL-4, IL-5 en IL-13. Deze spelen een centrale rol in het ondersteunen van de humorale respons tegen parasitaire wormen, allergieën en astma. Daarnaast zijn er de T-regulatorische cellen (Treg) die vooral TGF- β en/of IL-10 produceren en een rol spelen in de onderdrukking van allerlei chronische ontstekingen en auto-immuun ziekten. De recent ontdekte Th17-cellen produceren IL-17A, IL-17F, IL-21 en IL-22 en zijn belangrijk voor de verdediging van extracellulaire infecties. Daarnaast wordt

gedacht dat ze een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van verschillende chronische ontstekingen en auto-immuunziekten.

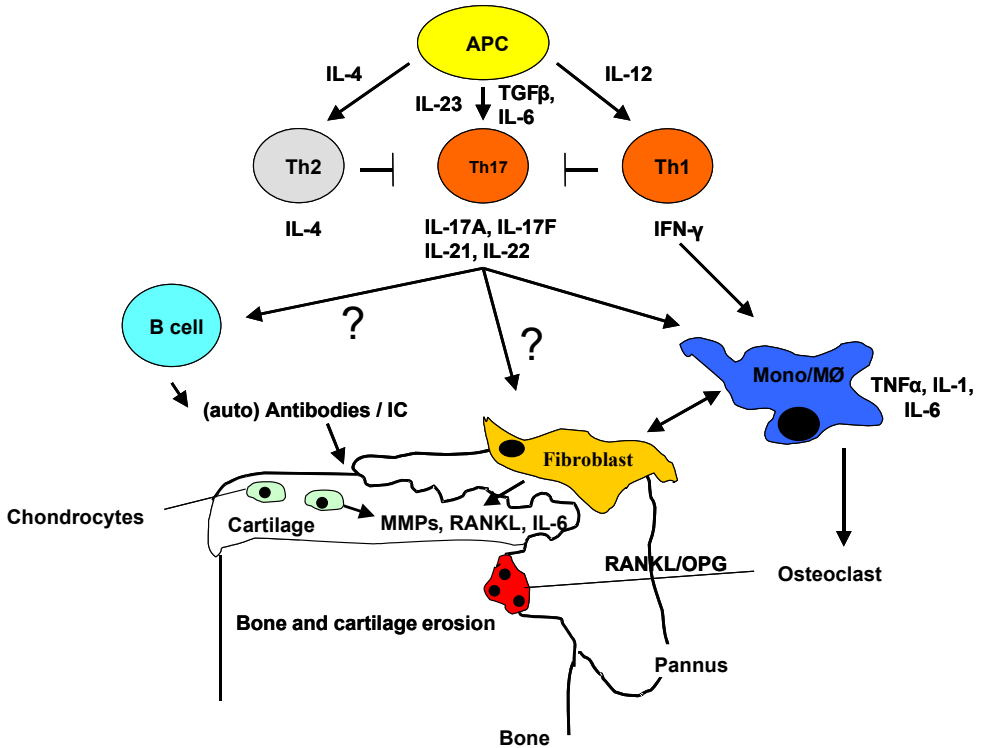
Om onderscheid te kunnen maken tussen deze verschillende T-helpersubsets kan worden gekeken naar: (1) het specifieke cytokineprofiel dat door de T-celsubset wordt gemaakt zoals hierboven beschreven (figuur 3); (2) daarnaast heeft elke T-helpersubset zijn eigen specifieke transcriptiefactor(en), zoals T-bet voor Th1, GATA3 voor Th2 en ROR γ t en ROR α voor Th17. FOXP3 is de transcriptiefactor voor de regulatoire T cellen (figuur 3). Bovendien kunnen specifieke chemokinereceptoren als marker dienen en gebruikt worden om de verschillende CD4+-T-celsubsets te onderscheiden. Voorbeelden hiervan zijn CCR6 voor Th17, CXCR3 voor Th1, CCR4 voor Th2, en CCR10 voor Th22. Recent is CD161 geclaimd als een specifieke marker voor humane Th17-cellen.



Figuur 3. De verschillende CD4+-T-celsubsets met hun specifieke transcriptiefactoren en cytokineprofielen (naar: Tato en O'Shea, 2006).

Functionele rol van Th1- en Th17-cellen in auto-immuungemedieerde ontstekingsprocessen

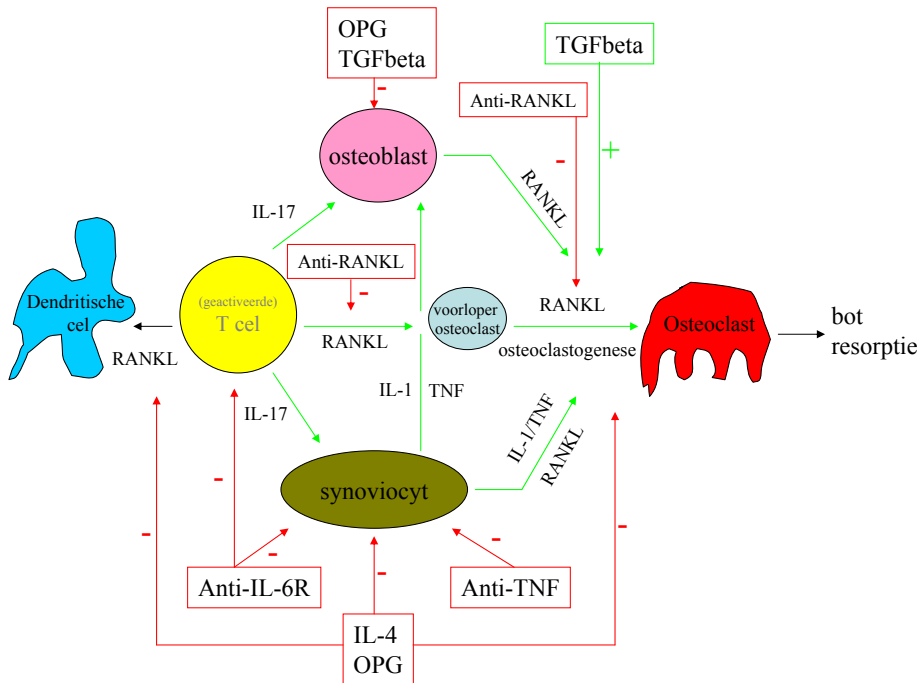
De nieuwe subset van T-helpercellen, de Th17-cellen, zijn gevonden in patiënten met verschillende auto-immuun gemedieerde ontstekingsprocessen, maar de functie van deze humane T-cellen in het ziekteverloop (pathogenese) is nog niet duidelijk. Zo zijn zowel Th1- als Th17-cellen gevonden in patiënten met reumatoïde artritis (RA) maar blijft het onduidelijk of Th1- en/of Th17-cellen de drijvende kracht zijn achter de ontwikkeling van chroniciteit van deze ziekte (Lubberts, 2008; Lubberts, 2010) (figuur 4). Uit studies met experimentele artritismodellen is gebleken dat Th17-cellen een belangrijke bijdrage leveren in het ontstekingsproces in het gewricht en in tegenstelling tot de Th1-cellen een cruciale rol spelen in de ontwikkeling van het auto-immuun gemedieerde collageen-geïnduceerde artritismodel in de muis. Het is aangetoond dat vooral CCR6⁺-Th17-cellen via CCL20 migreren naar het ontstoken kniegewricht in RA-patiënten en in het collageen-geïnduceerde artritismodel in de muis (Hirota *et al*, 2007). Recent hebben wij aangetoond dat in patiënten met vroege RA en hoge ziekte-activiteit er meer Th17-cellen in het bloed voorkomen vergeleken met bloed van gezonde vrijwilligers (Colin *et al*, 2010). Interessant is dat deze CCR6⁺-memory-Th17-cellen significant beter zijn in het stimuleren van synoviale fibroblasten afkomstig van RA-patiënten. Dit leidde tot meer IL-6-productie en aanmaak van enzymen die betrokken zijn bij onder andere kraakbeenschade (JP van Hamburg en E Lubberts, nog niet gepubliceerde observaties). Echter, het is moeilijk om Th17-cellen aan te tonen in bloed en synoviaal weefsel afkomstig van patiënten met een laat stadium van RA, dit wil zeggen meestal op het moment dat deze patiënten een knievervangende operatie ondergaan. In tegenstelling tot de Th17-cellen zijn IFN- γ -producerende Th1-cellen in deze fase van RA volop aan te tonen. Of deze Th1-cellen nu bijdragen aan de chroniciteit of juist een meer weefselbeschermende rol hebben is op dit moment niet duidelijk. Toch zijn er Th1-gemedieerde artritismodellen beschreven waarin IL-17-producerende T-cellen geen rol spelen zoals het proteoglycaan-geïnduceerde artritismodel en waar de ernst van artritis afhankelijk is van de IFN- γ -productie (Doodes *et al*, 2008). Naast artritis zijn er andere experimentele auto-immuunziekten waarin naast Th17- ook Th1-cellen een mogelijk pathogene rol vervullen zoals is aangetoond voor EAE en EAU (Kroenke *et al*, 2008; Luger *et al*, 2008). Verder onderzoek is noodzakelijk om de functionele en mogelijke pathogene rol van Th1 en Th17 op te helderen in vooral verschillende humane auto-immuunziekten waarbij de fase van de ziekte mogelijk een belangrijk aspect is met betrekking tot functie van deze T-cellen.



Figuur 4. Schematisch overzicht van de rol van Th1, Th2 en Th17 in the pathogenese van chronische destructieve arthritis (uit: Lubberts, 2008).

Osteo-immunologie

Osteo-immunologie is een interdisciplinair onderzoeksgebied dat zowel het botmetabolisme als de immunologie bestudeert (Takayanagi 2009; Lubberts en van den Berg, 2004). Versnelde botafbraak vindt plaats tijdens inflammatoire auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis (RA), maar ook bij kanker. Het RANKL-RANK-OPG-systeem is cruciaal in de vorming en activatie van osteoclasten. Osteoclasten worden gevormd uit hematopoëtische stamcellen uit de monocyt-macrophagelijijn. De balans tussen RANKL en OPG bepaalt de mate van botresorptie (figuur 5). Geactiveerde T-cellen kunnen direct en indirect de expressie van RANKL verhogen. Dit kan leiden tot verhoogde osteoclastactiviteit en een toename van botafbraak. Bovendien wordt steeds duidelijker dat osteoporose geassocieerd is met veranderingen in het immuunsysteem. Daarnaast zijn



Figuur 5. Schematische weergave van de verschillende celtypen en cytokinen in de regulatie van de RANKL-OPG-balans en bot-erosie. Th17-cellen produceren IL-17 dat osteoblasten kan aanzetten tot verhoogde productie van RANKL en synoviocyten (met name synoviale fibroblasten) tot de productie van RANKL, IL-1, TNF- α . De Th17 is zelf ook een RANKL+-cel. Deze verhoogde productie van RANKL, IL-1, TNF- α heeft een stimulerende werking op de osteoclastogenese, resulterend in een geactiveerde osteoclast. Op verschillende niveaus kan in dit proces worden ingegrepen met behulp van OPG of antilichamen gericht tegen RANKL (anti-RANKL), TNF (anti-TNF), IL-1 (anti-IL-1), IL-6 (anti-IL-6R), IL-17 (anti-IL-17) of (ook) met behulp van modulerende cytokinen zoals TGF- β en IL-4 (uit: Lubberts en van den Berg, 2004).

osteoblasten belangrijk in de handhaving van de hematopoëtische stamcelniches en de ontwikkeling van lymfocyten. Verschillende cytokinen, chemokinen, transcriptiefactoren en co-stimulatoire moleculen spelen een rol in beide systemen.

Het onderzoeksveld osteo-immunologie heeft in de afgelopen jaren een belangrijke bijdrage geleverd aan onze kennis over de interactie tussen het immuunsysteem en het botmetabolisme. Deze nieuwe kennis is al toegepast

voor de ontwikkeling van nieuwe antireumatische middelen. De verwachting is dat dit nieuwe onderzoeksgebied in de toekomst een belangrijke rol zal blijven spelen en dat osteo-immunologische studies meer inzicht zullen gaan geven over de moleculaire regulatie van cellen van het immuunsysteem en botcellen in botafbraak, maar vooral ook in botherstel (figuur 5). Dit zal leiden tot nieuwe behandelingsmogelijkheden voor osteoporose en andere boterosieve ziekten.

Conclusie

In de afgelopen 10-15 jaar is er veel inzicht verkregen in het immunologisch proces van RA. Vooral de rol van verschillende cytokinen zijn duidelijker geworden. Dit heeft onder anderen geleid tot de eerste biologische therapie in RA die met succes wordt toegepast en waarbij een antistof wordt gegeven die de activiteit van TNF neutraliseert. Helaas reageren niet alle patiënten goed op anti-TNF-therapie. Daarnaast zijn er andere therapieën ontwikkeld, zoals sIL-6R-therapie (remt IL-6-activiteit), anti-B-cel-therapie (neutraliseert B-cellen), abatacept (remt costimulatie tussen antigeenpresenterende cellen en T-cellen), en anti-RANKL-therapie (remt RANKL-activiteit).

Verder onderzoek zal duidelijkheid moeten geven over de rol van de Th17-cellen in de ontwikkeling van chronische artritis. Daarnaast is het de uitdaging om zo snel mogelijk te weten welke therapie het meest geschikt is voor een bepaalde patiënt. Verder onderzoek is nodig om deze weg van 'tailor made therapy' mogelijk te maken.

Referenties

Colin EM, Asmawidjaja PS, van Hamburg JP, Mus AM, van Driel M, Hazes JM, van Leeuwen JP en Lubberts E. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 132-42.

Cornelissen F, van Hamburg JP en Lubberts E. The IL-12/IL-23 axis and its role in Th17 cell development, pathology and plasticity in arthritis. *Curr Opin Invest Drugs* 2009; 10: 452-62.

Doodes PD, Cao Y, Hamel KM, Wang Y, Farkas B, Iwakura Y en Finnegan A. Development of proteoglycan-induced arthritis is independent of IL-17. *J Immunol* 2008;

181: 329-37.

Feldmann M en Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 163-9.

Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423: 356-61.

Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, Maeda S, Teradaira S, Sugimoto N, Yamaguchi T, Nomura T, Ito H, Nakamura T, Sakaguchi N en Sakaguchi S. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med* 2007; 204: 2803-12.

Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L en Alfredsson L. Immunity to Citrullinated Proteins in Rheumatoid Arthritis. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 651-75.

Korn T, Bettelli E, Oukka M en Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517.

Kroenke MA, Carlson TJ, Andjelkovic AV en Segal BM. IL-12- and IL-23-modulated T cells induce distinct types of EAE based on histology, CNS chemokine profile, and response to cytokine inhibition. *J Exp Med* 2008, 205: 1535-41.

Lubberts E. IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine* 2008; 41: 84-91.

Lubberts E. Th17 cytokines and arthritis. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 43-53.

Lubberts E en Berg WB van den. Cytokine regulation and bone destruction. In: *Cytokine and Joint Injury* (2004), uitgegeven door Birkhäuser Verlag.

Luger D, Silver PB, Tang J, Cua D, Chen Z, Iwakura Y, Bowman EP, Sgambellone NM, Chan CC en Caspi RR. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: conditions of disease induction affect dominant effector category. *J Exp Med* 2008; 205: 799-810.

McInnes IB en Liew FY. Cytokine networks-towards new therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatologie* 2005; 1: 31-39.

McInnes IB en Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 429-42.

Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA en Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-57.

Mosmann TR en Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.

Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, Sedgwick JD en Cua DJ. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12

in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003; 198: 1951-57.

Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumat* 2009; 5: 667-76.

Tato CM en O'Shea JJ. Immunology: what does it mean to be just 17? *Nature* 2006; 441: 166-8.

PROF. DR AFAM SCHOBEN



Fred Schoben studeerde Farmacie aan de Universiteit Utrecht (1966-1975). Na zijn studie deed hij als ZWO-fellow promotieonderzoek op de afdeling Klinische Farmacie van het St.Radboudziekenhuis te Nijmegen, onder begeleiding van dr E van der Kleijn. In 1979 promoveerde hij aan de Katholieke Universiteit Nijmegen op het proefschrift 'Pharmacokinetics and therapeutics in epilepsy', promotores prof. dr JM van Rossem en prof. dr OR Hommes.

Gedurende een half jaar zette hij zijn onderzoek voort op de afdeling Neurologie van de University of Minnesota, Minneapolis, USA onder leiding van dr I Leppik en prof. dr B Gumnit.

Van 1980 –1982 volgde hij de opleiding tot ziekenhuisapotheker in de apotheek van het Academsch Ziekenhuis Utrecht, met als opleider prof. dr JH Glerum. Tot begin 2010 was hij in hetzelfde ziekenhuis, thans Universitair Medisch Centrum Utrecht, werkzaam als ziekenhuisapotheker. Zijn hoofdaandachtsgebieden waren de farmacotherapie, geneesmiddelenonderzoek en medisch ethische toetsing.

Sinds 1988 is hij lid van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, een deel van die tijd fungeerd hij als plaatsvervangend voorzitter.

In 1997 verkreeg hij de aantekening Klinisch Farmacoloog en sinds 2002 is hij opleider voor deze aantekening voor ziekenhuisapothekers.

Hij bekleedde functies in diverse nationale besturen en commissies (onder andere A.N.P.S.V., N.V.Z.A. en S.R.C.). Thans is hij voorzitter van het Centraal College Specialismen Farmacie en bestuurslid PAO Farmacie.

Sinds 2001 is hij hoogleraar Klinische Farmacotherapie bij het Departement Farmaceutische Wetenschappen van de Bètafaculteit van de Universiteit Utrecht, Afdeling Farmacoepidemiologie en Klinische Farmacologie. Hij is voorzitter van het managementteam onderwijs voor de farmaceutische opleidingen.

REUMATOÏDE ARTRITIS: DE KLASSIEKE BEHANDELING

AFAM Schobben

Inleiding

De behandeling van reumatische aandoeningen heeft de laatste 10 jaar belangrijke wijzigingen ondergaan. Dit geldt bij uitstek voor de behandeling van reumatoïde arthrititis. Enerzijds heeft inzicht in het ziekteproces duidelijk gemaakt dat het om een progressieve auto-immuunziekte gaat, waarbij al vroeg in het beloop van de ziekte irreversibele (gewrichts)schade ontstaat. Dit heeft geleid tot het beleid om eerder agressief te behandelen, met name met behulp van de zogenoemde DMARD's.

Een tweede belangrijke ontwikkeling is de introductie van de zogenoemde biologicals, via biotechnologie geproduceerde, specifiekere aangrijpende geneesmiddelen. Het eerste voorbeeld hiervan zijn de anti-TNF-middelen. Aan deze laatste middelen wordt door andere sprekers tijdens dit colloquium ruim aandacht besteed. Maar met de introductie van deze sterker werkende middelen zijn ook de behandeldoelen hoger komen te liggen: niet alleen het verlichten van pijn en het verminderen van ontsteking. Van een effectieve behandeling is pas sprake indien (gewrichts)functies verbeteren of op zijn minst behouden blijven en structurele schade wordt voorkomen dan wel vertraagd.

De derde ontwikkeling is het besef dat de voorheen veelgebruikte niet-steroïde antiflogistica (NSAID's) bij langdurig gebruik ernstiger bijwerkingen veroorzaken dan tot nu toe aan het licht was gekomen. Naast de bekende gastro-intestinale toxiciteit staan nu vooral de nadelige effecten op het cardio-vasculaire systeem in de belangstelling, met name sinds de terugtrekking van de COX-2-selectieve NSAID rofecoxib. Sindsdien is duidelijker geworden dat alle NSAID's dergelijke risico's met zich meebrengen.

Dit alles heeft ertoe geleid dat het beleid om pijn en ontsteking langdurig met NSAID's onderdrukt te houden en pas bij ernstige progressie naar de DMARD's te grijpen, het zogenaamde piramidemodel, herzien is.

Indeling van therapieën

Antireumatische therapieën kunnen op een aantal manieren worden ingedeeld:

1. symptoombestrijdende middelen (*Symptom Modifying AntiRheumatic Drugs*,

SMARD's) - hieronder vallen de NSAID's;

2. middelen die het ziektebeloop beïnvloeden (*Disease Modifying AntiRheumatic Drugs*, DMARD's) - waarbij nog onderscheid gemaakt wordt tussen wel en niet cytotoxische middelen - onder deze categorie vallen de zogenoemde *Slow-Acting AntiRheumatic Drugs* (SAARD's) en nu ook de biologicals;

3. middelen die het ziekteproces tot stilstand brengen (*Disease Controlling AntiRheumatic Therapies*, DCART) - in feite voldoet nog geen enkel middel aan deze categorie, als komen sommige combinaties van een SAARD en een biological dicht in de buurt (bijvoorbeeld methotrexaat met infliximab, Smolen *et al*, 2009).

De corticosteroïden worden door sommigen in de categorie SMARD ingedeeld.

Gezien hun invloed op het ziektebeloop lijkt het echter juister deze groep onder de DMARD's te rangschikken. Hierop wordt verder nog ingegaan.

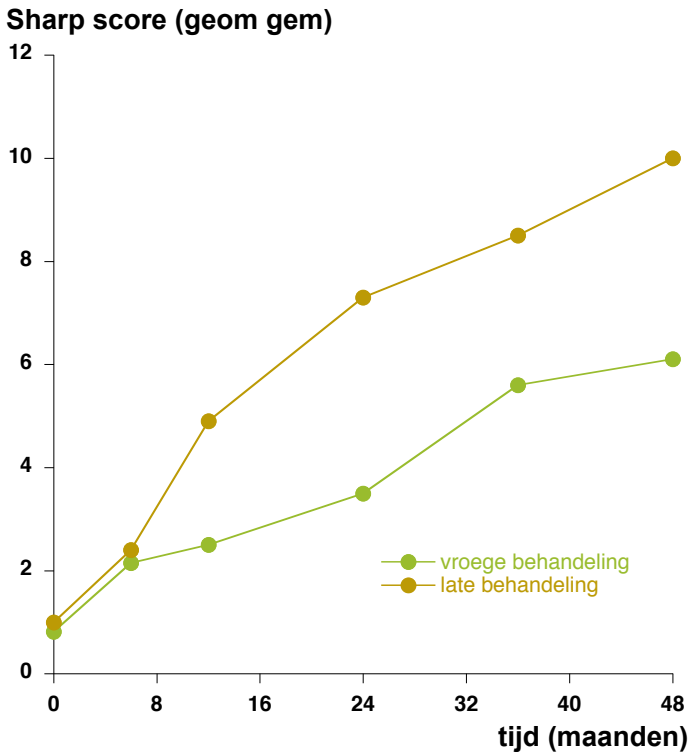
Gecombineerde ziekteschalen voor reumatoïde artritis

ACR₂₀, ACR₅₀ ...	<i>American College of Rheumatology</i> schaal: er wordt bepaald hoeveel gewrichten pijnlijk en gezwollen zijn. De ACR ₂₀ -score geeft het aantal patiënten dat 20% vermindering laat zien in aangedane gewrichten en tevens 20% verbetering in 3 van de volgende items: bezinkingssnelheid (van erythrocyten), pijnschaal, vragenlijst naar functionele beperkingen, globale beoordeling door patiënt of arts. ACR ₅₀ betekent 50% verbetering op deze punten, ACR ₇₀ 70%, enzovoorts.
DAS₂₈	<i>Disease Activity Score</i> : van 28 gewrichten (knieën, armen, handen) wordt bepaald of ze pijnlijk en/of gezwollen zijn; dit wordt gecombineerd met de bezinkingssnelheid en een VAS-schaal voor de algemene gezondheid van de patiënt (Visual Analog Scale: aankruisen op lijn van 10 cm van heel goed tot heel slecht).
Sharp-score	op röntgenfoto's wordt van 44 gewrichten de (vernauwing van de) gewrichtsspleet gemeten en de mate van erosie gescoord.
Pooled index score (COBRA-studie)	combinatie van: aantal pijnlijke gewrichten (van 68), globale oordeel, gripsterkte, bezinkingssnelheid, McMaster Toronto arthritis vragenlijst (beperking in activiteiten en kwaliteit van leven).

In de aanbeveling van het European Medicines Agency (EMA) *Points to consider on Clinical investigations of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis* wordt aangegeven hoe studies met deze middelen moeten worden opgezet en welke eisen er aan de resultaten mogen worden gesteld (CPMP 2003). Daarbij worden ook meetinstrumenten aangegeven om de ernst van de klachten en de ziekteactiviteit vast te stellen. Steeds meer komen gecombineerde ziekteschalen, waarin subjectieve klachten, de indruk van de behandelaar, objectieve functiemetingen, laboratoriumuitslagen en metingen aan röntgenbeelden tot één score worden samengevoegd, bijvoorbeeld DAS₂₈, ACR₅₀ en dergelijke (voor uitleg van de scores, zie kader op pagina 22).

DMARD's

Nederlandse reuma-onderzoekers nemen al jaren een vooraanstaande plaats in bij een aantal van de ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van reumatische ziekten. Zo lieten van Aken en collega's uit Leiden al in 2004 zien wat het verschil was tussen vroeg en laat agressief behandelen (van Aken *et al*, 2004). Zij vergeleken in een observationele studie het gevolg van de voorheen gehanteerde 'piramide'strategie, om pas wanneer patiënten na gemiddeld een half jaar symptomatische behandeling (NSAID's) nog steeds last hadden van hoge ziekteactiviteit met DMARD's te beginnen, met de nieuwe (*early treatment*) aanpak om binnen twee weken na verwijzing al met DMARD's te starten. Omdat DMARD's doorgaans pas na enkele maanden volop werkzaam zijn, kregen de patiënten tegelijk ook NSAID's voor symptoomverlichting. Een jaar na start van de behandeling was er significant minder radiologisch waarneembare progressie in de agressief behandelde groep, uitgedrukt in de Sharp-score (zie kader). Dit verschil bleef ook na 4 jaar aanwezig (figuur 1). Vroeg behandelen is dus ook op langere termijn effectief. In 1996 lieten Utrechtse onderzoekers al zien dat vroeg met DMARD's behandelen tot een snellere respons leidt. Zij konden echter na 5 jaar follow-up geen verschil tussen de groepen meer aantonen (intussen was de behandeling in beide groepen wel vergelijkbaar) (van der Heide *et al*, 1996, Verstappen *et al*, 2003).



Figuur 1. Radiologisch waarneembare progressie bij uitstel van behandeling met een DMARD (naar: van Aken et al, 2004).

Het lijkt dus verstandig niet te lang na de diagnose RA met een DMARD te starten. Dit wordt dan ook door recente richtlijnen aanbevolen (Nederlands Vereniging voor Reumatologie 2009; Saag et al, 2008).

Nu is de vraag: welke DMARD? Voor de duidelijkheid worden nu eerst de SAARD's besproken. Deze DMARD's vormen chemisch en farmacologisch een zeer heterogene groep, waarvan de werkingsmechanismen slechts gedeeltelijk duidelijk zijn. De middelen hebben immuunsuppressieve eigenschappen of remmen op andere wijze de vorm of activiteit van inflammatoire cytokinen, en remmen daarmee het zichzelf versterkende reumatische ontstekingsproces via B- en T-cellen af. De belangrijkste middelen zijn het uit de cytostaticahoek afkomstige methotrexaat, het malariamiddel hydroxychloroquine, het vooral bij inflammatoire darmziekten gebruikte sulfasalazine, oraal of intramusculaire goudverbindingen en als nieuwste het leflunomide. Deze middelen hebben als

overeenkomstige eigenschap dat ze een trage inzet van hun werking hebben, vaak pas een beginnend effect na 6-8 weken en een maximaal effect na 3-4, soms zelfs 6 maanden. Qua bijwerkingen lopen deze middelen sterk uiteen, maar eigenlijk kent elk van deze middelen behoorlijk ernstige bijwerkingen en is goede monitoring noodzakelijk. Door de verschillen in bijwerkingenpatroon is de keuze soms patiëntspecifiek. In de balans werkzaamheid/schadelijkheid komt methotrexaat er doorgaans als gunstigste uit, uiteraard mits de dosering goed wordt bewaakt (tabel 1, naar Ned Ver Reumatologie/CBO richtlijn 2009).

	klinisch effect	ernst bijwerkingen	invloed op progressie
methotrexaat	+++	++	+
leflunomide	+++	+++	+
sulfasalazine	++	+	±
hydroxychloroquine	+	+	?
aurothiomalaat	++	++	?
azathioprine	+	++	?
ciclosporine	+	++	±

Tabel 1. Schatting van werkzaamheid en schadelijkheid van veelgebruikte DMARD's (naar: Ned.Ver. Reumatologie/CBO Richtlijn 2009).

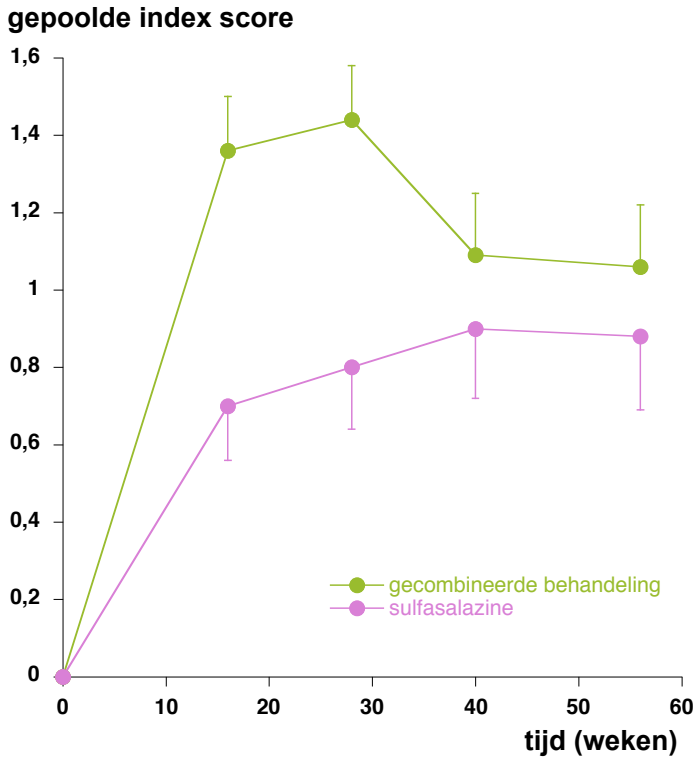
In de bovengenoemde aanbeveling van de American College of Rheumatology (ACR) wordt de keuze tot op zeker hoogte bepaald door de duur van de ziekte, de ziekte-activiteit en een aantal prognostische kenmerken zoals de functionele beperking van de patiënt, in hoeverre de ziekte ook extra-articulaire klachten geeft, en enkele laboratoriumuitslagen (Saag *et al*, 2008). Voor milde ziekteactiviteit, ontbreken van slechte prognostische factoren en een ziekteduur korter dan 2 jaar achten zij hydroxychloroquine geschikt. Sulfasalazine komt in alle gevallen zonder slechte prognose in aanmerking, maar methotrexaat en leflunomide kunnen in alle gevallen gebruikt worden. Bij hoge ziekte-activiteit komen combinaties met MTX in aanmerking. Een brede keuze voor MTX of leflunomide ligt dus voor de hand. In de Nederlandse richtlijn wordt als extra argument voor een vergelijkbare keuze aangegeven dat alleen van deze twee middelen het effect op (radiologisch

waarneembare) progressie goed is vastgesteld. Voor sulfasalazine in het bewijs wat zwakker, en voor de overige middelen onduidelijk. Toch zal men niet altijd op de top-2 uitkomen, want deze middelen hebben tegelijk ook het grootste aantal contra-indicaties: acute infecties (en latente tuberculose), bloedbeeldafwijkingen, leverfunctiestoornissen en zwangerschap. Daar komt voor MTX nog een slechte nierfunctie bij. Daarentegen is hydroxychloroquine bijna altijd in te zetten en voor sulfasalazine gelden met name leucopenie en een slechte leverfunctie als probleem. Vóór het starten met een DMARD zal dus in ieder geval bloedbeeld, lever- en nierfunctie bepaald moeten worden, bij leflunomide en MTX ook een test op hepatitis. Vóór de start met hydroxychloroquine is een oogheelkundig onderzoek aangewezen. Als dat gunstig uitvalt, is periodieke controle daarna minder nodig. Tijdens gebruik van de DMARD's is periodieke labcontrole aangewezen, met name bij MTX, leflunomide en sulfasalazine (aanvankelijk elke 2 weken, oplopend naar elke 3 maanden). Aangezien het infectierisico bij gebruik van deze middelen is verhoogd, doet men er goed aan vooraf vaccinaties te overwegen (pneumococcon, evt hepatitis B en de jaarlijkse griepvaccinatie).

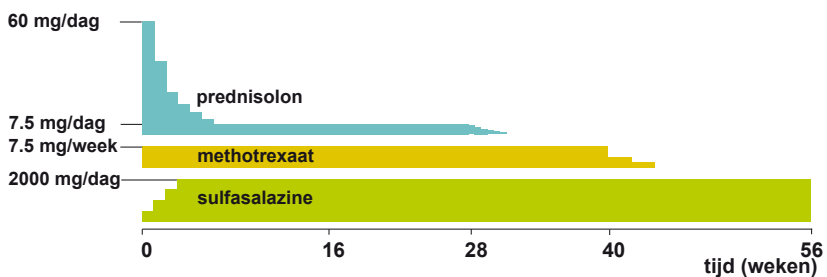
Corticosteroiden

Ondanks alle beschikbare alternatieven en de introductie van de biologicals zijn de glucocorticosteroiden nog onmisbaar bij de behandeling van reumatische aandoeningen. Er zijn patiënten met steroïdafhankelijke reuma, dat wil zeggen dat hun symptomen zonder inzet van steroïden niet voldoende onder controle zijn te krijgen. Toch wordt de plaats onder de behandelingen wel kleiner. Dat ligt niet aan de effectiviteit. Er zijn geen behandelingen die reumatoïde arthritis zo snel onder controle brengen. Bovendien hebben de corticosteroiden ook een invloed op de ziekteprogressie (Kirwan *et al*, 2006). Maar de bijwerkingen van langdurig corticosteroidgebruik zijn talloos: onderdrukking HPA-as, maag-/darmulcera en bloedingen, zout- en waterretentie, stemmingsveranderingen, glaucoom, osteoporose, spieratrofie, infecties, metabole ontregelingen zoals diabetes, groeiremming bij kinderen, etcetera (Hoes *et al*, 2007).

Bij de steroïdafhankelijke patiënten moeten deze risico's op de koop toe genomen worden, maar in het algemeen wordt getracht de corticosteroiden alleen maar tijdelijk in te zetten. Bij mono-articulaire verschijnselen kan eventueel met een intra-articulaire injectie van een depotcorticosteroid worden uitgekomen, maar doorgaans gaat het om systemische behandeling.



Figuur 2a. Ziekteactiviteit uitgedrukt op pooled-indexscore in behandelarmen van COBRA-studie (naar: Boers et al, 1997). Voor uitleg 'pooled-indexscore', zie kader.



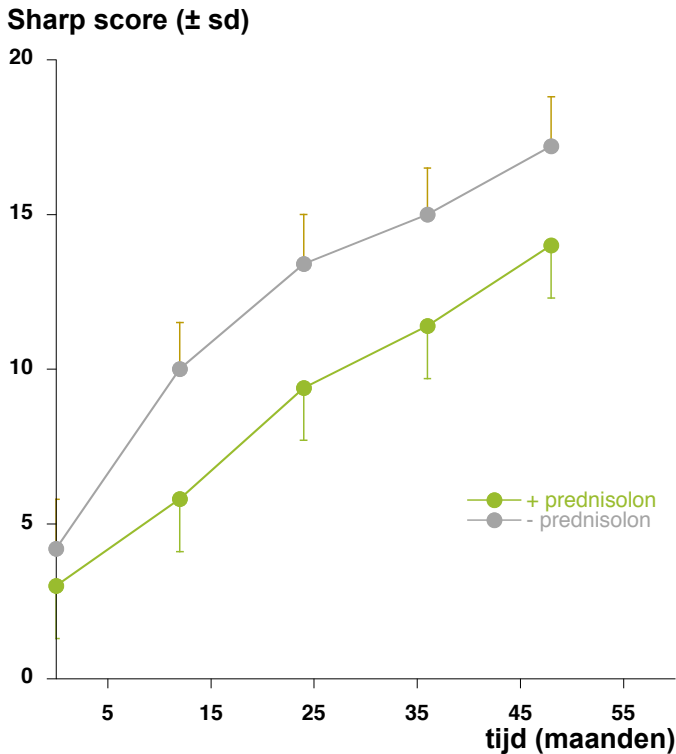
Figuur 2b. Doseringsschema van prednisolon, methotrexaat en sulfasalazine toegepast in de COBRA-studie (naar: Boers et al, 1997).

Daarbij zijn er twee regimes: pulstherapie en overbruggingsbehandelingen. Beide kunnen worden gebruikt bij het inzetten van een traag werkend antireumaticum om de klachten in de periode dat het gestarte middel nog niet werkt te onderdrukken. Een bekend schema van pulstherapie is methylprednisolon 1000 mg i.v. op dag 1, 3 en 5. Een geheel ander schema is dat toegepast in de COBRA-studie (COmbinatietherapie Bij Reumatoïde Arthritis, Boers *et al*, 1997). In dat gerandomiseerde onderzoek werden twee groepen vergeleken: uitsluitend sulfasalazine 2000 mg/dag en een combinatie van dezelfde dosering samen met afbouwend prednisolon en methotrexaat. MTX werd oraal gegeven in een dosering van 7.5 mg per week (in één dosis) en dit werd na 40 weken afgebouwd. Prednisolon startte met 60 mg per dag gedurende 1 week, daarna afgebouwd tot 7.5 mg/dag van week 7-28 en daarna in 6 weken naar 0. Figuur 2a laat het scoreverloop zien van de groep die met de combinatietherapie werd behandeld, tegenover een groep die uitsluitend sulfasalazine kreeg. In figuur 2b is het doseringsverloop te zien van prednisolon, MTX en sulfasalazine in het combinatiebeen in de COBRA-studie.

Tegenwoordig worden ook minder heftige schema's gebruikt, maar in combinatie met een DMARD moet prednisolon toch minimaal 7.5 mg/dag gegeven worden om een sterker en sneller effect zowel op klinische verschijnselen als op radiologisch waarneembare progressie te bereiken. Vijf mg per dag blijkt maar marginale effecten te hebben. Hafström en collega's lieten in de BARFOT-studie zien dat door vanaf het begin van de behandeling 7.5 mg prednisolon toe te voegen aan een DMARD de kans op het bereiken van remissie aanzienlijk werd versterkt en dat bovendien de radiologisch waarneembare progressie eerder werd afgeremd (Hafström *et al*, 2009). Dit verschil bleef na 2 en 4 jaar bestaan (figuur 3).

NSAID's

Door alle tumult rond de COX-2-selectieve NSAID's (sinds de Vioxx-affaire) lijken deze middelen in een verdomhoek beland. Toch is het gebruik van deze middelen nog steeds omvangrijk. Binnen de behandeling van reumatoïde arthritis is enige terughoudendheid wel op zijn plaats. Niet in het minst omdat reumapatiënten al een verhoogd cardiovasculair risico lopen. Alle NSAID's, ook de klassieke, niet-selectieve middelen, hebben een negatief effect op de nierfunctie, met mogelijk verhoging van de bloeddruk, vasthouden van vocht, oedemen en hartfalen tot



Figuur 3. Radiologisch waarneembare progressie in BARFOT-studie (naar: Hafström et al, 2009).

gevolg (Whelton, 2000).

De prostaglandines, waarvan de vorming door NSAID's wordt afgeremd, hebben vele, zowel positieve als negatieve effecten op vele plaatsen in het lichaam. Bekend is de bescherming van de maagmucosa. Prostaglandines, met name PGE_2 , zijn essentieel voor de nierdoorbloeding. Het cardiovasculair risico van de NSAID's hangt vooral hiermee samen. Bij renaal en cardiovasculair gezonde personen valt dit risico mee, maar ook zij lopen risico's bij langdurig gebruik. Toch moet niet uit het oog worden verloren dat deze middelen uitstekende pijnstillers en ontstekingsremmers zijn. Daarom wordt bij het begin van reumatische klachten nog steeds met deze middelen gestart. Echter zodra de diagnose reumatoïde arthritis vaststaat, dient met DMARD-therapie gestart te worden. De NSAID's hebben immers geen invloed op het ziektebeloop. Zolang deze DMARD's hun therapeutische werkzaamheid nog niet hebben ontplooid, kunnen de NSAID's

doorgebruikt worden. De keuze is individueel. Bij COX-2-selectieve middelen zoals celecoxib hoeft men geen rekening te houden met maagprotectie, behalve als de patiënt ook laag gedoseerd acetylsalicylzuur gebruikt. In dat geval valt het voordeel van de selectieve middelen weg. Bij de klassieke NSAID's moet dat wel bij risicogroepen (leeftijd, historie van maag-/darmproblemen, gebruik van onder andere coumarines of corticosteroiden). Gezien de verdraagbaarheid verdient combinatie met een protonpompremmer dan de voorkeur. Er zijn mogelijk subtiele verschillen tussen de individuele NSAID's wat betreft cardiovasculair, dan wel gastro-intestinaal risico. Er zijn echter grotere verschillen tussen individuele patiënten wat betreft de verdraagbaarheid van de producten. Kortom, als kortdurende behandeling van opvlammingen van ontstekingsklachten of als overbruggingsbehandeling verdienen de NSAID's nog steeds een plek. Per patiënt kan naar het beste middel gezocht worden.

Beleid

Zodra de diagnose reumatoïde arthritis vaststaat dient progressie van de ziekte te worden tegengegaan. Na een zorgvuldige diagnose en inschatting van de mate van progressie dient zo spoedig mogelijk met een DMARD gestart te worden. NSAID's kunnen worden ingezet bij symptomatische klachten na afweging van de gastro-intestinale, renale en cardiovasculaire risico's. Echter indien de prognose ongunstig is of de progressie snel lijkt, is het raadzaam naast de DMARD ook met een lage dosering prednisolon te starten. Wanneer remissie bereikt wordt, dienen de corticosteroiden tot de minimaal effectieve dosering en zo mogelijk geheel te worden afgebouwd. Ook eventuele NSAID's dienen dan te worden gestopt. Van de DMARD's heeft methotrexaat in het algemeen de voorkeur. Let op de combinatie NSAID met methotrexaat. De ziekteactiviteit dient regelmatig gemonitord te worden. Zie ook de aanbevelingen van de European League against Rheumatism (EULAR) (Combe *et al*, 2007), de American College of Rheumatology (Saag *et al*, 2008) en de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (2009).

Referenties

van Aken J, Lard LR, le Cessie S, Hazes JMW, Breedveld FC en Huizinga TWJ.

Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patient

with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 274-79.

Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, van Zeben D, Dijkmans BA, Peeters AJ, Jacobs P, van den Brink HR, Schouten HJ, van der Heijde DM, Boonen A en van der Linden S. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-18.

Combe B, Landewé R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J en Yazici H. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for international studies including therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 34-45.

CPMP. Points to consider on clinical investigations of slow-acting antirheumatic medicinal products in rheumatoid arthritis. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003439.pdf.

Hafström I, Albertsson K, Boonen A, van der Heijde D, Landewé R en Svensson B. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 508-13.

van der Heide A, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ, Heurkens AHM, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, Haanen HCM en Hofman DM. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. *Ann Intern Med* 1996; 124: 699-707.

Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, Boumpas D, Buttgereit F, Caeyers N, Choy EH, Cutolo M, da Silva JAP, Esselens G, Guillevin L, Hafstrom I, Kirwan JR, Rovensky J, Russell A, Saag KG, Svensson B, Westhovens R, Zeidler H en Bijlsma JWJ. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1560-67.

Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M en Shea B. Effects of glucocorticoids on radiologic progression in rheumatoid arthritis. www2.cochrane.org/reviews/es/ab006356.html, geraadpleegd op 8-08-2010.

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis, 2009. http://www.cbo.nl/Downloads/507/rI_ra_09.pdf.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL, Chatham WW, Hochberg M, Maclean C, Mikuls T, Moreland LW, O'dell J, Turkiewicz AM en Furst

DE. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-84.

Smolen JS, Han C, van der Heijde DMFM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Aletaha D, Baker D, Han J, Bala M en St Clair EW. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade; *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 823-27.

Verstappen SMM, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ, Heurkens AHM, van Booma-Frankfort C, ter Borg EJ, Dick M, Hofman DM en van der Veen MJ. Five year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1791-1807.

Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgetics. *Am J Therap* 2000; 7: 63-74.

DR BJF VAN DEN BEMT



Bart van den Bemt heeft van 1990-1996 Farmacie in Utrecht gestudeerd. Na het behalen van zijn apothekersbul in 1996 doorliep hij zijn registratiefase tot openbaar apotheker in Ter Aar. De behoefte om op een wat meer landelijk en organisatorisch niveau te gaan werken, gecombineerd met de affiniteit voor de formule Service Apotheek, deed hem besluiten om als fulltime manager voor de Nederlandse Service Apotheek Beheer te gaan werken. In

dit kader was hij onder andere verantwoordelijk voor de inhoud en de ontwikkeling van Service Apotheek zorgmodules en de opleidingen die hieruit voortvloeiden. Hierbij was continue, aantoonbare farmaceutische patiëntenzorg een van zijn speerpunten.

Sinds 2003 werkt hij als apotheker en klinisch onderzoeker bij de afdeling Farmacie van de Sint Maartenskliniek. De Sint Maartenskliniek is een ziekenhuis dat volledig gespecialiseerd is in houding en beweging. Het is dan ook niet verwonderlijk dat hij zich als apotheker volledig gespecialiseerd heeft in geneesmiddelen die worden gebruikt bij aandoeningen van het bewegingsapparaat. Zijn interesses gaan vooral uit naar DMARD's, biologicals, pijnstilling, therapietrouw en (specialistische/poliklinische) farmaceutische patiëntenzorg. Naast zijn werkzaamheden in de apotheek, is wetenschappelijk onderzoek thans een van zijn belangrijkste taakgebieden. In 2009 is hij gepromoveerd op het proefschrift *'Optimizing Pharmacotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis: an individualized approach.'*

Naast zijn activiteiten binnen de Sint Maartenskliniek zat en zit hij in verschillende wetenschappelijk/inhoudelijke commissies en besturen. In 2003 heeft hij de HBO-opleiding Farmaceutisch Consulent mede-opgericht. Deze opleiding geeft apothekersassistenten meer kennis over geneesmiddelen en de psychologie van de mens. Ook schrijft hij maandelijks een rubriek over geneesmiddelen in de 'In Beweging', het maandblad van de reumabond.

BIOLOGICALS BIJ REUMATOÏDE ARTRITIS

BJF van den Bemt

Reumatoïde artritis

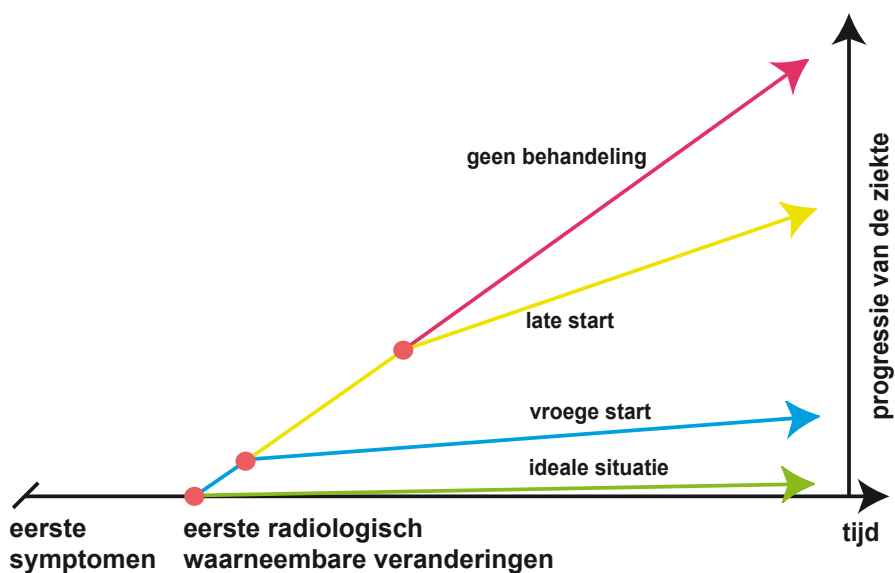
Reumatoïde artritis (RA) is een chronische aandoening waarbij verschillende gewrichten, waaronder meestal die van de handen en voeten, aangedaan zijn. De gewrichten zijn hierbij pijnlijk, gezwollen en stijf. Behalve gewrichten kan RA ook andere organen aandoen, zoals het weefsel rondom een gewricht, de huid, ogen en longen. Veel patiënten met RA hebben daarom niet alleen gewrichtsklachten, maar ook van algemene verschijnselen zoals moeheid, malaise, vermagering en temperatuursverhoging. RA komt bij ongeveer 0.3-1.5% van de Nederlanders voor. RA komt twee- tot driemaal zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen en kan op iedere leeftijd ontstaan, maar het meest frequent tussen 40 en 60 jaar. Zonder behandeling leidt RA tot een steeds verdere beschadiging van de gewrichten, waardoor deformaties ontstaan en het functioneren kan afnemen.

In de afgelopen jaren heeft de behandeling van patiënten met RA een aantal belangrijke veranderingen ondergaan. Deze veranderingen bestaan voornamelijk uit de volgende drie componenten: (1) eerder behandelen, (2) behandelen op basis ziekte-activiteitsmetingen en (3) de komst van nieuwe middelen: de biologicals.

Eerder behandelen

Disease Modifying AntiRheumatic Drugs (DMARD's), prednisolon en biologicals zijn de hoekstenen van de behandeling van RA. In tegenstelling tot (ontstekingsremmende) pijnstillers zorgen deze middelen er voor dat niet alleen de ziekte-activiteit afneemt, maar ook de gewrichtsschade wordt geremd. Hierdoor kunnen de drie belangrijkste behandeldoelen van RA worden bereikt: (1) afname ziekteactiviteit, (2) afname gewrichtsschade en (3) beter functioneren. Vroeg in het ziektebeloop behandelen met DMARD's is hierbij essentieel (figuur 1). Irreversibele gewrichtsschade ontstaat immers al in de eerste maanden van RA, waardoor vroegtijdig behandelen deze schade kan verminderen. Daarbij heeft vroege schade een voorspellende waarde voor de langetermijngevolgen. Om het ontstaan van gewrichtsschade zoveel mogelijk te beperken, zal ook in de vroege fase van RA de behandeling zo optimaal en effectief mogelijk moeten zijn. (Inter)nationale richtlijnen (ACR, American College of Rheumatology; NVR, Nederlandse

Vereniging van Reumatologie) adviseren dan ook bij beginnende, actieve RA binnen drie maanden te starten met DMARD's.



Figuur 1. DMARD's zorgen er voor dat de ziekteprogressie afneemt. Vroeg behandelen zorgt er voor dat er zo min mogelijk radiologisch waarneembare schade optreedt, waardoor het functioneren van de patiënt ook minder afneemt. De start met therapie wordt aangegeven met de rode stippen.

Behandelen op basis van ziekte-activiteit

Verschillende onderzoeken bij patiënten met RA laten zien dat het meten van de ziekte-activiteit en het vervolgens het behandelbeleid hierop aanpassen, leidt tot een verminderde ziekte-activiteit en verminderde radiologische schade bij de patiënt. Een veel gebruikt meetinstrument om de ziekteactiviteit in kaart te brengen bij patiënten met RA is de *Disease Activity Score* (DAS). Hierbij worden de volgende aspecten beoordeeld:

- pijnlijkheid van het gewricht
- zwelling van het gewricht
- bezinking of de C-Reactief Proteïne (CRP-) waarde;
- ervaren ziekteactiviteit door de patiënt (VAS: visueel analoge schaal).

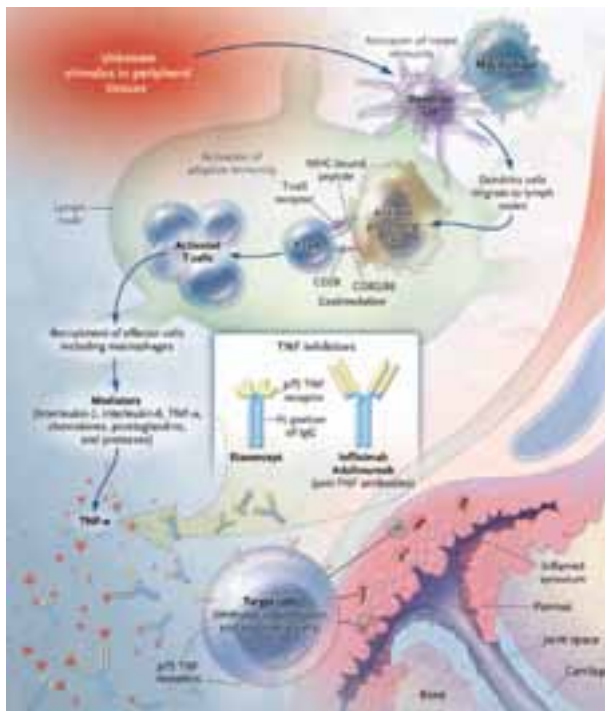
Met deze vier scores kan uiteindelijk de DAS-score worden berekend, die als maat voor de activiteit van reumatoïde artritis kan dienen. De schaal varieert van 0 tot 10: score >5.1 betekent hoge activiteitsgraad, <3.2 lage activiteitsgraad en <2.6 remissie. Het is aangetoond dat intensieve monitoring van de ziekteactiviteit met behulp van de DAS-score, gevolgd door aanpassing van de medicatie, bij patiënten met RA een positief effect heeft op de ziekteactiviteit, het optreden van (klinische) remissie en de functionele capaciteit. De CBO-consensus adviseert daarom om bij mensen met een actieve fase van de ziekte de ziekte-activiteit ten minste elke drie maanden te meten, met behulp van bijvoorbeeld de DAS₂₈-score (voor uitleg van de ziektescores, zie pagina 22).

De komst van nieuwe biologicals

Naast de twee voorgaande ontwikkelingen is de komst van nieuwe middelen, de biologicals, een belangrijke doorbraak bij de behandeling van reumatische aandoeningen. De behandelingen met medicamenten uit deze categorie leiden bij 60 tot 70% van de mensen die eerder onvoldoende reageerden op meer dan één DMARD tot een duidelijke afname van de ziekteactiviteit met als gevolg verminderde gewrichtsschade en een verbetering van de kwaliteit van leven. In het vervolg van dit artikel zullen het farmacologisch profiel, de effectiviteit en de bijwerkingen van deze nieuwe middelen besproken worden.

Farmacologisch profiel

Gedetailleerde kennis van het ziekteproces, dat zich voornamelijk afspeelt in het synovium, heeft ten grondslag gelegen aan de ontwikkeling van veel nieuwe biologicals, zoals tumor necrosis (TNF) alpha blokkerende therapie, anti-B-cel-therapie, anti-interleukine (IL)-6 receptortherapie en co-stimulans remming (abatacept; figuur 2). Deze therapieën, in de vorm van eiwitten (antilichamen of oplosbare receptoren), zijn gericht op één specifiek molecuul, waardoor zij interfereren met de normale functie van deze stoffen in het ontstekingsproces. Het bestuderen van de effecten van deze therapieën op het ontstoken synovium heeft geleid tot verder inzicht in de rol van de betrokken moleculen in het ontstekingsproces en daarmee in de pathogenese van RA.



Figuur 2. Pathofysiologische rol van de verschillende aangrijpingspunten van de nieuwe biologicals: TNF- α , IL-1 en IL-6, co-stimulatie van de T-cel- en B-celdepletie (Scott en Kingsley, 2006)

Tumor necrosis factor (TNF) alpha blokkerende therapie

De rol van verscheidene pro- en anti-inflammatoire cytokinen is de laatste decennia ontrafeld. TNF- α is hierbij een potent pro-inflammatoir cytokine. Blokkade van TNF α kan door aangrijpen op verschillende epitopen en afhankelijk van de aard van de binding en het TNF- α -biological complex in principe leiden tot verschillen tussen TNF- α -blokkers. De beschikbare middelen tegen TNF- α blokkeren het effect van TNF- α op verschillende wijze.

Adalimumab (Humira[®]), certolizumab pegol (Cimzia[®]), golimumab (Simponi[®]) en infliximab (Remicade[®]) zijn monoklonale antilichamen die in staat zijn vrij aanwezig en membraangebonden TNF- α te binden en te inactiveren. Hierbij is infliximab een chimeer TNF- α antilichaam (humaan IgG1/muis Fv), is certolizumab pegol gehumaniseerd en zijn adalimumab en golimumab

humane antilichamen. Certolizumab pegol bestaat uit een Fab-fragment van een monoklonaal antilichaam geconjugeerd aan polyethyleenglycol (PEG). Door deze pegylering, een covalente binding van PEG-polymeren aan peptiden, wordt de eliminatie van het geneesmiddel vertraagd door verminderde nierklaring, afgenomen proteolyse en verminderde immunogeniciteit.

Etanercept (Enbrel®) daarentegen is een fusie-eiwit van de TNF-receptor en een Fc component van een immunoglobuline. Hiermee bindt etanercept zich aan vrij aanwezig TNF- α , waardoor het fysiologisch effect van TNF- α wordt voorkomen.

B-cellen

B-cellen zijn cruciaal voor de humorale immuniteit. Hoewel de pathogenetische rol van de B-cel in RA en andere auto-immuunziekte verre van opgehelderd is, laat proefondervindelijk bewijs zien dat B-celdepletie de ziekteactiviteit bij verschillende systeemziekten remt. Rituximab (MabThera®) is een chimeer monoklonaal antilichaam dat zich specifiek aan het transmembraanantigeen CD20 bindt, een antigeen dat voorkomt op B-cellen van het pre- tot het plasmacelstadium, en zorgt voor lysis van deze CD20-positieve B-cellen. Hierdoor dalen de aantallen B-cellen zowel in het bloed als in het gewricht. Stamcellen in het beenmerg dragen geen CD20-antigeen op het oppervlak en blijven daarom gespaard, zodat B-cellen regenereren na een periode van enkele maanden therapie. B-cel repletie begint doorgaans binnen 6 maanden na de behandeling, waarbij de aantallen B-cellen na 9-12 maanden weer terug keren naar normaalwaarden.

Interleukine-6

IL-6 is een inflammatoir cytokine met een vrijwel rechtstreeks effect op de acute-fasereactie (CRP-productie). Tocilizumab (RoActemra®) is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam tegen zowel de membraangebonden als de vrij oplosbare humane interleukine-6 (IL-6)-receptor. Tocilizumab blokkeert hiermee het IL-6-sigitaal. Hiermee remt tocilizumab verschillende fysiologische processen zoals T-celactivatie, immunoglobulinesecretie, en acute-fase-eiwitsynthese.

T-cellen (anti-CD80)

Bij presentatie van antigenen aan het immuunsysteem is de interactie tussen antigeenpresenterende cel en T-cel cruciaal. Naast deze interactie is echter een tweede signaal als co-stimulans nodig om de T-cel te activeren. Een belangrijke costimulatoire weg omvat de binding van CD80- en CD86-moleculen op het oppervlak van de antigeenpresenterende cellen aan de CD28-receptor op T-lymfocyten (co-stimulans). Abatacept (Orencia[®]) remt deze costimulatoire weg selectief door specifiek te binden aan CD80 en CD86.

Effect

Zoals eerder vermeld zijn de belangrijkste doelen van de behandeling van RA:

- afname ziekteactiviteit;
- afname (*progressie van*) schade aan de gewrichten (röntgenologisch bepaald);
- toename dagelijks functioneren van de patiënt.

Verscheidene studies naar de effectiviteit van abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab en tocilizumab zijn in de afgelopen jaren gepubliceerd. Binnen deze studies kan een onderscheid gemaakt worden tussen studies waarbij het biological als monotherapie is ingezet en studies waarbij het biological wordt gecombineerd met methotrexaat (MTX). Daarnaast kan ook een onderscheid gemaakt worden in het moment van de ziekte waarin het biological wordt ingezet: vroeg in de ziekte (dus bij mensen die < 3 jaar RA hebben en al niet eerder gefaald of onvoldoende effect hebben gehad van MTX) of juist bij mensen met langdurig reuma. Tot slot zijn de studies bij mensen die reeds gefaald hebben op een of meer biologicals geëvalueerd en is er gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van combinaties van biologicals. De resultaten zijn samengevat in tabel 1 op pagina 42 en 43.

De TNF- α -blokkers zijn qua klinische effectiviteit helaas niet 'head-to-head' met elkaar vergeleken. Verschillen in effectiviteit en bijwerkingen lijken voor de hand liggend. Verklaringen kunnen deels in de farmacologie worden gezocht op basis van verschillen in weefselpenetratie, cytotoxiciteit, reversibiliteit van en specificiteit van binding aan TNF- α en TNF- β (ook wel bekend als lymfotoxine).

Switchen naar andere anti-TNF-middelen

In tegenstelling tot rituximab, tocilizumab, abatacept en golimumab zijn er voor de anti-TNF-middelen adalimumab, certolizumab pegol, etanercept en infliximab geen gerandomiseerde onderzoeken die het effect van deze middelen laten zien nadat één anti-TNF-middel gefaald heeft. Wel zijn er observationele data. In observationele studies bleek infliximab effectief in een aanzienlijk deel van de patiënten waarbij etanercept niet effectief bleek en visa versa. Bij patiënten die adalimumab gingen gebruiken nadat infliximab en/of etanercept gefaald had, bleek in observationele studies de effectiviteit en veiligheid van adalimumab even groot te zijn in vergelijking tot patiënten die geen infliximab en/of etanercept in het verleden gebruikt hadden. In een Zwitserse observationele studie heeft men, in een cohort van 318 mensen met RA die faalden op minimaal één anti-TNF-middel, gekeken naar het effect van een volgend anti-TNF-middel vergeleken met het effect van rituximab. Na 6 maanden was de DAS₂₈ gemiddeld 1.34 (95%-BI: 1.54 tot -1.15) in de rituximabgroep gedaald, terwijl in de anti-TNF groep de DAS₂₈ met 0.93 (95%-BI: 1.28 tot -0.59) was gedaald. Deze studie suggereert dat switchen naar rituximab effectiever is dan switchen naar een volgend anti-TNF-middel.

Combineren van biologicals

Het gelijktijdig gebruik van etanercept en anakinra (ongeacht de doseringen) geeft geen verbeterd effect ten opzichte van etanercept monotherapie, wel neemt door deze combinatie de kans op bijwerkingen toe. Ook de combinatie abatacept met etanercept gaf meer bijwerkingen (waaronder meer ernstige infecties), terwijl de combinatie geen significant betere klinische respons liet zien.

Veiligheid

Infecties

Patiënten met RA hebben een verhoogd risico op het optreden van infecties. Enerzijds is dit het gevolg van de onderliggende aandoening zelf, anderzijds wordt dit risico veroorzaakt door het gebruik van immuunsuppressieve medicijnen die nodig zijn voor de behandeling van deze inflammatoire aandoeningen. Zo lijken anti-TNF-middelen de kans op ernstige infecties te verdubbelen: de incidentie van ernstige infecties bij mensen die anti-TNF-therapie gebruikten was in de

	adalimumab	certolizumab pegol	etanercept	golimumab
dosering	40 mg/2wk	200 mg/2wk	50 mg/week	50 mg/maand
Toedieningsvorm	pen of spuit (gereed voor gebruik)	spuit (gereed voor gebruik)	pen of spuit (gereed voor gebruik)	pen (gereed voor gebruik)
effectiviteit				
monotherapie bij vroege RA	niet effectiever dan MTX op ziekteactiviteit wel op radiologische schade		niet effectiever dan MTX op ziekteactiviteit wel op radiologische schade	
combinatietherapie bij vroege RA	effectiever dan MTX op ziekteactiviteit en radiologische schade bij DMARD niet-naïeve patiënten		effectiever dan MTX op ziekteactiviteit (zowel DMARD-naïef als niet-naïef) en radiologische schade (DMARD niet-naïeve patiënten)	
monotherapie bij gevorderde RA	effectiever dan placebo op ziekteactiviteit	niet in geregistreerde dosering onderzocht	effectiever dan placebo op ziekteactiviteit Niet effectiever dan MTX op ziekteactiviteit wel op radiologische schade	niet in geregistreerde dosering onderzocht
combinatietherapie bij gevorderde RA	effectiever dan MTX monotherapie op ziekteactiviteit en radiologische schade	effectiever dan MTX monotherapie op ziekteactiviteit en radiologische schade	effectiever dan MTX monotherapie op ziekteactiviteit en radiologische schade	effectiever dan MTX monotherapie op ziekteactiviteit
combinatietherapie bij anti-TNF falen	effectiviteit op ziekte-activiteit alleen aangetoond in observationele studies	effectiever dan traditioneel DMARD op ziekteactiviteit	effectiviteit op ziekte-activiteit alleen aangetoond in observationele studies	effectiever dan traditioneel DMARD monotherapie op ziekteactiviteit
veiligheid/bijwerkingen				
infecties	toename infecties	toename infecties	toename infecties	toename infecties
infusie-/injectiereacties	injectiereacties	injectiereacties	Injectiereacties	Injectiereacties (er zijn aanwijzingen dat er minder injectiereacties zijn)
toepasbaarheid				
indicatie	na DMARD-falen	na DMARD-falen	na DMARD-falen	na DMARD-falen
monotherapie-indiatie	Ja	Ja	Ja	Nee
prijs				
prijs voor het eerste jaar (in euro's)	14.125	16.076	14.130	14.125

infliximab	anakinra	abatacept	rituximab	tocilizumab
3 mg/kg/8wkn	100 mg/dag	10 mg/kg/ 28 dgn	2x1000mg	8 mg/kg/4wkn
poeder voor oplossing voor infusie	spuit (gereked voor gebruik)	poeder voor oplossing voor infusie	concentraat voor oplossing voor infusie	concentraat voor oplossing voor infusie
		alleen bij UA en niet bij RA onderzocht		effectiever dan MTX op ziekteactiviteit en op radiologische schade
effectiever dan MTX op ziekteactiviteit bij DMARD naïeve en niet-naïeve patiënten		effectiever dan MTX op ziekteactiviteit en radiologische schade bij DMARD naïeve patiënten		effectiever dan MTX op ziekteactiviteit bij DMARD niet-naïeve patiënten
				effectiever dan MTX op ziekteactiviteit
effectiever dan MTX monotherapie op ziekteactiviteit en radiologische schade	effectiever dan MTX monotherapie op ziekteactiviteit en radiologische schade	effectiever dan MTX monotherapie op ziekteactiviteit en radiologische schade	effectiever dan MTX monotherapie op ziekteactiviteit en radiologische schade	effectiever dan MTX monotherapie op ziekteactiviteit en radiologische schade
effectiviteit op ziekte-activiteit alleen aangetoond in observatieve studies		effectiever dan MTX op ziekteactiviteit	effectiever dan MTX op ziekteactiviteit en radiologische schade	effectiever dan MTX op ziekteactiviteit
toename infecties	toename infecties	toename infecties niet aangetoond	toename infecties niet aangetoond	toename infecties
Infusiereacties	injectiereacties (frequent)	infusiereacties	infusiereacties	infusiereacties
na DMARD-falen	na DMARD-falen	na DMARD-falen waaronder minimaal één anti-TNF-middel	na DMARD-falen waaronder minimaal één anti-TNF-middel	na DMARD-falen
Nee	Nee	Nee	Nee	Ja
11.322 (200 mg) 15.528 (300 mg)	13.818	16.182	7.441	15.142

registratiestudies 0.04 per patiëntjaar tegen 0.02 voor placebo. Ook mensen die tocilizumab gebruiken hebben een grotere kans op infecties. De infecties bestonden vooral uit infecties van de bovenste luchtwegen en van de urinewegen, maar ook sepsis, tuberculose en opportunistische infecties zijn gemeld. Deze verhoogde kans op infecties is nog niet aangetoond voor abatacept en rituximab. Ter reductie van dit risico wordt aanbevolen de patiënten voor de behandeling te screenen op (latente) tuberculose, en indien nodig, deze te behandelen. Ondanks het feit dat het effect van vaccineren op infectiepreventie niet bewezen is op harde eindpunten, wordt toch geadviseerd om deze patiënten jaarlijks een influenzavaccinatie te geven en te overwegen iedere 5 jaar een pneumococcenvaccinatie aan te bieden. Tenslotte is het raadzaam om bij reeds aanwezige infecties geen biological te starten en bij intercurrente infecties het gebruik van een biological tijdelijk, dit wil zeggen tot herstel van de infectie, te onderbreken. Uiteraard dient daarbij steeds een individuele afweging te worden gemaakt waarin risico's op opvlammen van de onderliggende ziekte en mogelijke consequenties van dien, moeten worden meegenomen.

Hematologische afwijkingen

Bij alle biologicals zijn in incidentele gevallen hematologische afwijkingen (aplastische anemie/pancytopenie) gemeld. Op basis van de huidige literatuur zijn er geen aanwijzingen dat hematologische afwijkingen bij een van de biologicals meer of juist net minder voorkomen.

Hartfalen

Er zijn onvoldoende gegevens die laten zien dat het gebruik van biologicals bij reumatoïde artritis hartfalen uitlokt of verergert. Epidemiologische databases lijken eerder het tegenovergestelde te laten zien. Zowel in de Spaanse Biobadaser- (Carmona *et al*, 2007) als de Duitse Rabbit-database (Listing *et al*, 2008) is bij patiënten met RA die worden behandeld met anti-TNF-middelen een lagere incidentie voor hartfalen gevonden. Echter, in klinisch onderzoek waarin niet-RA-patiënten met NYHA-klasse III-IV hartfalen werden behandeld met infliximab, was het gecombineerde risico op overlijden groter in de infliximabgroep in vergelijking tot de controlegroep. Dit is dan ook de reden dat anti-TNF-middelen bij patiënten met NYHA-klasse III-IV niet of met

grote terughoudendheid gebruikt moeten worden.

Maligniteiten

Tijdens TNF- α -blokkerende therapie zijn er meer maligne lymfomen gedocumenteerd dan onder de gezonde populatie. Aangezien lymfomen vaker voorkomen bij RA-patiënten is niet duidelijk in hoeverre TNF- α -blokkade het risico op lymfomen vergroot. Systematische reviews/meta-analyses laten een beperkte, dosis-afhankelijke toename van het aantal maligniteiten zien (Bongartz *et al*, 2006 en 2009). Deze resultaten worden echter tegengesproken in drie andere recente studies. Nader onderzoek is ook nog nodig om meer inzicht te krijgen of TNF- α -blokkerende therapie de kans op non-melanoma maligne huidtumoren vergroot. Er zijn immers aanwijzingen dat TNF- α -blokkerende therapie (en dan met name gecombineerd met MTX) de kans op deze vorm van huidkanker vergroot.

Na het in de handel brengen van infliximab zijn zelden gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom gemeld bij adolescenten en jonge volwassenen met de ziekte van Crohn die behandeld werden met infliximab. Al deze hepatosplenische T-cellymfomen bij infliximab die gemeld werden kwamen voor bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met azathoprine of 6-mercaptopurine. Een risico op het ontwikkelen van hepatosplenische T-cellymfomen bij patiënten die behandeld worden met infliximab kan niet worden uitgesloten. Andere maligniteiten lijken tijdens behandeling met TNF- α -blokkerende therapie geen hogere incidentie te hebben.

Demyeliniserende aandoeningen

In zeldzame gevallen kunnen demyeliniserende aandoeningen (zoals multiple sclerose en optische neuritis) door TNF-blokkerende therapie worden verergerd. Er zijn geen aanwijzingen dat de incidentie en ernst van deze complicatie verschillend is voor adalimumab, etanercept en infliximab. Theoretisch bestaat de kans dat behandeling met abatacept auto-immuunprocessen kan verhogen, bijvoorbeeld verslechtering van multiple sclerose. Bij abatacept en anakinra zijn geen demyeliniserende aandoeningen beschreven.

Gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) met fatale

afloop zijn gemeld na gebruik van rituximab voor de behandeling van auto-immuunziekten. Deze auto-immuunziekten omvatten reumatoïde artritis en andere off-label immuunziekten, waaronder systemische lupus erythematosus (SLE) en vasculitis. PML is een aandoening die ook gemeld is bij SLE- en vasculitis patiënten die geen rituximab hebben gebruikt. Een causaal verband tussen rituximab en PML is niet vastgesteld.

Infusiereacties (gegeneraliseerd, waaronder anafylactische reacties)

Het gebruik van intraveneuze biologicals (infliximab, rituximab, tocilizumab) kan gepaard gaan met systemische infusiereacties. Deze reacties treden bij vervolginfusies geleidelijk minder frequent op. Uitgestelde overgevoeligheidsreacties zijn zeldzaam, maar kunnen optreden, met name na een herhaalde behandeling nadat patiënten meer dan twee jaar waren gestopt met infliximab. Er bestaat geen volledige kruisovergevoeligheid met adalimumab, patiënten met een anafylactische reactie op infliximab kunnen goed reageren op adalimumab zonder hierop een anafylactische reactie te krijgen.

Bij patiënten die worden behandeld met infliximab, treden infusiereacties vaker op bij patiënten met antilichamen tegen infliximab dan bij patiënten bij wie geen antilichamen worden gevonden. Antilichamen treden minder vaak op bij combinatie met immunosuppressiva (zoals MTX) dan bij patiënten die deze middelen niet krijgen.

Lokale reacties op de injectieplaats (erytheem, jeuk, bloeding, pijn of zwelling) traden op bij 20% van de met adalimumab behandelde patiënten tegen 14% bij placebo. Er werd een trend gezien van een lagere incidentie van lokale reacties indien adalimumab werd gecombineerd met MTX. De meest frequent gemelde bijwerking is een reactie op de injectieplaats. Deze zijn bijna altijd (95%) licht tot matig van ernst. De incidentie (71%) is significant hoger dan die van placebo (28%). Reacties op de injectieplaats komen bij anakinra vaker voor en zijn vaak heviger dan reacties met andere TNF- α -blokkers. De meeste reacties op de injectieplaats traden de eerste maand op, waren mild en gingen vanzelf weer over.

Overige bijwerkingen

Overige bijwerkingen: abatacept

In placebogecontroleerd onderzoek maagdarmklachten (39% vs 36%) en CNS bijwerkingen (32% vs 28%), vooral hoofdpijn (18% vs 13%) en duizeligheid (9.5% vs 7.0%) vaker voor dan placebo. Ongeveer de helft van deze bijwerkingen trad binnen 24 uur na de infusie op. Hypertensie trad op bij 6.6% van de abataceptpatiënten tegen 4.6% bij placebo.

Overige bijwerkingen: anti-TNF-middelen

Bij het gebruik van anti-TNF-middelen zijn (naast de eerder beschreven bijwerkingen) maag-/ darmklachten, hoofdpijn en in sommige gevallen hypertensie vaker gemeld dan bij gebruik van placebo.

Overige bijwerkingen: rituximab

Het gebruik van rituximab wordt geassocieerd met een verhoogd risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Het blijft onbekend of vroege detectie van PML en onderbreking van rituximab behandeling kan leiden tot stabilisatie of verbetering. Andere bijwerkingen die vaker optraden bij de combinatie rituximab met MTX dan bij monotherapie met MTX (afgezien van de eerder beschreven infusiereacties) waren: artralgie (17% vs 3%), paresthesia (2.7% vs 0.5%), asthenie (2% vs 0.5%), dyspepsie (2.3% vs 0%), hypercholesterolemie (2% vs 0%).

Overige bijwerkingen: tocilizumab

De meest gerapporteerde bijwerkingen (voorkomend bij $\geq 5\%$ van de patiënten met tocilizumab-monotherapie of in combinatie met DMARD's) waren bovensteluchtweginfecties, nasofaryngitis, hoofdpijn, hypertensie en een verhoogde ALT (ALanine aminoTransferase, één van de leverenzymen die in het bloed zijn verhoogd bij leverschade). Een toename van de lipide parameters zoals totaal cholesterol, triglyceriden, LDL-cholesterol en/of HDL-cholesterol is relatief vaak gemeld.

Tijdens de zes maanden durende gecontroleerde studies zijn complicaties van diverticulitis waaronder gegeneraliseerde purulent peritonitis, lagere gastro-intestinale perforatie, fistels en abscessen soms gemeld bij de behandeling met tocilizumab.

Conclusie

In de loop van de jaren hebben biologicals bewezen een waardevolle aanvulling te zijn in het farmacotherapeutisch armentarium van de reumatoloog. Gezien zijn gunstige effect/bijwerkingenratio blijft methotrexaat eerste keuze bij reumatoïde artritis. Echter, wanneer patiënten falen op één of twee DMARD's is een tijdige switch naar biologicals gewenst. Gezien de lange ervaring met de anti-TNF-middelen infliximab, etanercept en adalimumab, worden deze middelen doorgaans als eerstekeuzemiddelen ingezet bij DMARD-falen. Echter, nieuwe producten zoals golimumab en tocilizumab (met waarschijnlijk dezelfde effectiviteit) vullen de bestaande therapieën aan, en kunnen mogelijk in de toekomst zich ook als eerste keuze middelen positioneren. Als bijwerkingen blijft het toegenomen risico op infecties op de voorgrond staan bij de anti-TNF-middelen en tocilizumab, echter ook injectiereacties blijven voor de patiënt hinderlijke bijwerkingen.

Referenties

- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL en Montori V.** Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systemic review and metanalysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-85.
- Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR en Sutton AJ.** Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a sytematic review and individual patient data meta-analysis and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1177-83.
- Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, et al.** BIOBADASER and EMECAR Groups. All-cause and causespecific mortalityin rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 880-5.
- Listing J, Strangfeld A, Kekow J et al.** Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008; 58: 667-77.
- Scott DL, en Kingsley GH.** Tumor necrosis factor inhibitors forrheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006; 355: 704-12.

Dr GJ WOLBINK



Gerrit Jan (Gertjan) Wolbink 1965 studeerde geneeskunde in Groningen. Vervolgens deed hij promotie-onderzoek naar CRP-gemedieerd complementactivatie op het de afdeling auto-immuunziekten van het CLB (Sanquin) onder leiding van prof. dr CE Hack.

Na zijn promotie aan de universiteit van Amsterdam werd hij door prof. dr BAC Dijkmans in het Vu-Medisch Centrum opgeleid tot reumatoloog. Sinds 2004 is hij verbonden als reumatoloog en onderzoeker aan het Jan van Breemen Instituut (Reade) in Amsterdam. Daarnaast heeft hij ook een deeltijd aanstelling bij de afdeling immunopathologie van Sanquin in Amsterdam.

Zijn aandachtsgebied is de pathogenese en behandeling van reumatoïde artritis. Een speerpunt hierbij is het onderzoek naar de mechanismen van non-response op biologicals.

DE TOEKOMSTIGE BEHANDELING VAN REUMATOÏDE ARTRITIS

GJ Wolbink

Inleiding

De afgelopen decennia is het vakgebied reumatologie volop in beweging gekomen. Waar tot ongeveer 20 jaar geleden de behandelmogelijkheden voor reumatoïde artritis en vergelijkbare aandoeningen zeer beperkt waren, zijn door de komst van methotrexaat en biologicals de perspectieven voor patiënten zeer verbeterd. Vóór de komst van genoemde medicijnen kon de reumatoloog niet veel meer dan pijn bestrijden en leefstijladviezen geven. Nu is het in remissie van de ziekte brengen een reëel behandeldoel geworden. Wat zijn de ontwikkelingen in de toekomst? In welke richting beweegt de medicijnontwikkeling zich? En hoe ziet het leven van 'de reumapatiënt' er over 10 of 15 jaar uit?

De huidige behandeling

Reumatoïde artritis (RA) of gewrichtsreuma is een chronische ontstekingsziekte, die leidt tot pijn, schade aan gewrichten, verminderde functie en een verkorte levensverwachting. De laatste jaren is het moment waarop gestart wordt met behandelen van reumatische ontstekingsziekten, verschoven naar een steeds vroeger moment na het ontstaan van de klachten en de behandeling is vooral gericht op het onderdrukken van de ontsteking. Het idee hierachter is dat door ingrijpen in een vroeg stadium van de ziekte, irreversibele schade aan gewrichten voorkómen kan worden (*window of opportunity*). De huidige behandeling van vroege en intensieve medicatie is effectief en heeft de mate van ontsteking en beschadiging sterk teruggebracht, maar de behandeling is kostbaar, moet langdurig worden voortgezet en kan bijwerkingen geven, terwijl niet alle patiënten gunstig reageren. Zodra de behandeling stopt, komt de ziekte terug. Het kan dus nog beter, persoonlijker en misschien kunnen we in de toekomst wel naar een causale behandeling of zelfs preventie.

Een persoonlijker behandeling met biologicals

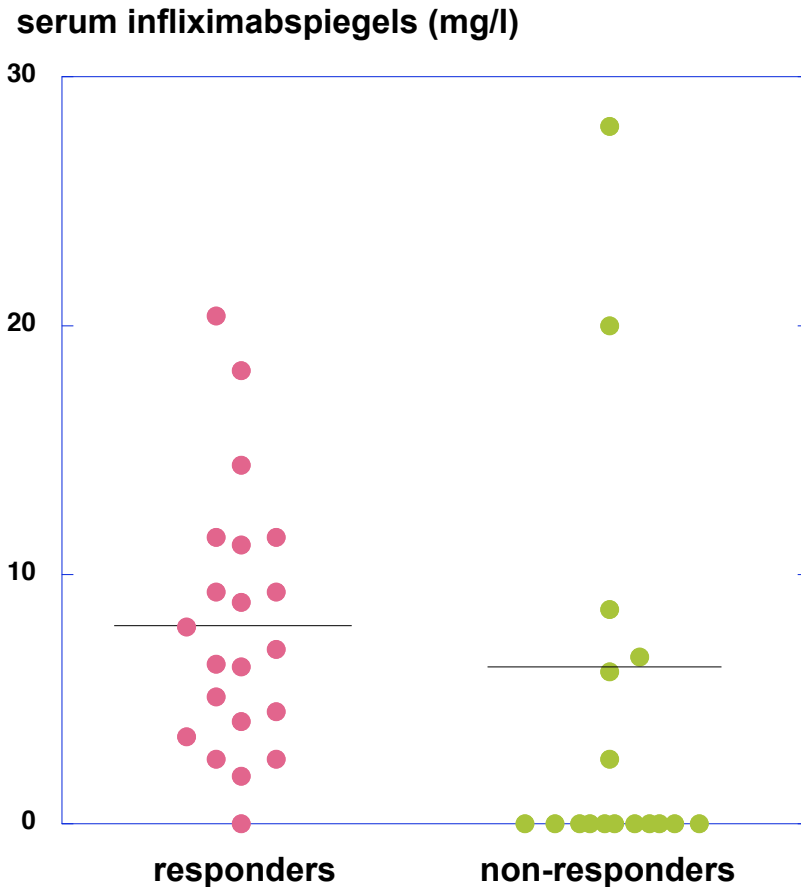
De huidige tweedelijs medicatie voor RA bestaat uit DMARD's, met name methotrexaat (MTX). Wanneer een patiënt faalt op DMARD's, kan worden

overgegaan op behandeling met zogenoemde biologicals. Deze biologicals zijn met biotechnologie geproduceerde eiwitten (vaak therapeutische antistoffen) die op verschillende mechanismen in het ontstekingsproces aangrijpen: TNF- α (influximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), T-cellen (abatacept), B-cellen (rituximab), IL-6 (tocilizumab), nerve growth factor (tanezumab), etcetera. Een belangrijk verschil met de klassieke DMARD'S is dat het aangrijpingspunt van deze middelen bekend is, al is het werkingsmechanisme vaak minder duidelijk.

Een groot deel van de patiënten reageert gunstig op deze biologicals. Er is echter ook een groep patiënten die niet op deze medicatie reageert, of bij wie in de loop van de tijd de effectiviteit van de behandeling terugloopt. In de klassieke reumatologie behandelen we pragmatisch. Als iets niet werkt geven we een ander middel. Uitgangspunt hierbij zijn de dubbelblind gerandomiseerde studies. We maken hierbij niet of nauwelijks onderscheid tussen de patiënten en hebben vaak geen idee van de onderliggende mechanismen.

In 2001 werd tijdens een grote visite in een reumatologisch kliniek gediscussieerd over een jonge vrouw met ernstige RA. Zij was behandeld met influximab en had een infusiereactie gekregen. De therapie leek bovendien niet goed meer te werken. Eén van de reumatologen beargumenteerde dat de patiënte blijkbaar TNF-blokkers niet verdroeg en dat teruggeswitcht zou moeten worden naar klassieke DMARD's. Anderen daarentegen waren voor een poging met etanercept, een andere TNF-blokker. Wanneer de reden van het falen op influximab duidelijk zou zijn, kon dit uitmaken voor de keuze van de vervolgstap. Deze discussie mondde uit in het opzetten van een onderzoek naar de onderliggende mechanismen bij het falen op biologicals, met als uiteindelijk doel voor iedere individuele patiënt de beste en ook rationele vervolgbehandeling te kunnen aanbieden.

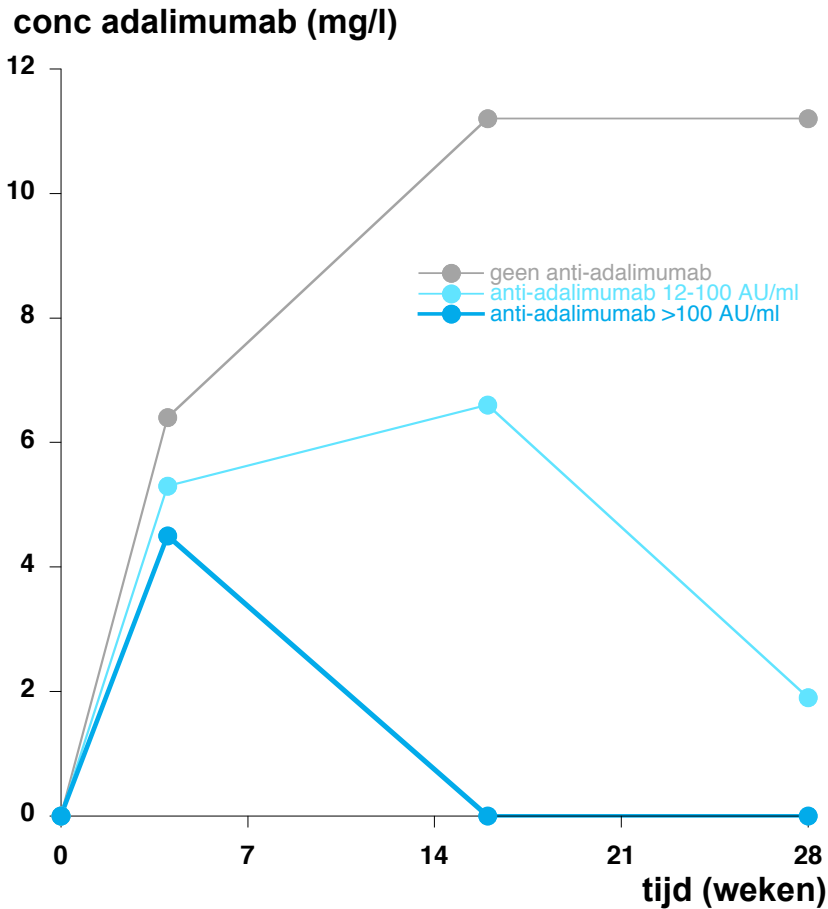
Het onderzoek naar de mechanismen startte met het creëren van grote cohorten patiënten die behandeld werden met adalimumab of influximab. Door bij deze patiënten systematisch de ziekteactiviteit te registreren en ook serum in te vriezen, kon onderzoek gedaan worden naar de oorzaken van non-respons. De eerste stap was onderzoeken of bij non-responders voldoende drug aanwezig was. Is de persisterende ziekte een gevolg van onvoldoende TNF-blokkade of is de persisterende ziekte onafhankelijk van anti-TNF? Hiervoor werd een ELISA ontwikkeld voor het meten van de TNF-blokkers. Het blijkt dat bij sommige non-responders er geen drugspiegel in het bloed terug te vinden was, terwijl bij



Figuur 1. Serum-infliximab-spiegels bij patiënten die wel en niet op infliximab reageren (uit: de Vries et al, 2007).

andere wel de te verwachten medicatiespiegel aanwezig was, maar ook geen klinisch effect. Dit duidt erop dat er inderdaad verschillende mechanismen verantwoordelijk zijn voor non-respons (Wolbink *et al*, 2005).

Het bleek ook dat de meeste patiënten met een allergische reactie op een biological zeer lage of afwezige serumspiegels hadden. Op deze manier werd de allergie gekoppeld aan een veranderde farmacokinetiek. Om dit verder uit te zoeken werden testen opgezet om antistoffen tegen de therapeutische antistoffen te meten. Bij een deel van de patiënten bleek inderdaad dat antistofvorming gekoppeld was aan een veranderde kinetiek en aan een verminderde klinische respons (De Vries *et*



Figuur 2. Lage serumspiegels van adalimumab bij patiënten met antistoffen tegen adalimumab (uit: Bartelds et al, 2007).

al, 2007; Wolbink et al, 2006).

Het bleek dat deze antistoffen tegen een middel gericht zijn tegen het idiotie, het variabele gedeelte van de therapeutische monoklonaal. Het is dus niet voldoende om een antistof te humaniseren. Ook humane antistoffen hebben een uniek idiotype dat door het immuunsysteem herkend kan worden (Bartelds *et al*, 2007).

In een behandelsetting wordt het immuunsysteem geconfronteerd met een grote hoeveelheid monoklonaal antigeen. Antistoffen tegen het geneesmiddel vangen het middel weg, maar omgekeerd vangt het middel ook de antigeneesmiddel-

antistoffen weg. Je kunt dit proces beïnvloeden door hogere doseringen te geven of door de expansie van het immuunsysteem te remmen door bijvoorbeeld methotrexaat als co-medicatie te geven. Bijzonder is dat we zien dat zo bij patiënten tolerantie voor het therapeuticum ontwikkeld kan worden (Wolbink *et al*, 2009). De mechanismen die hieraan te grondslag liggen zijn nog onbekend. Een beter begrip zal in de toekomst kunnen leiden tot een efficiënter behandeling. En misschien zelfs leiden tot een meer fundamentele aanpak van autoimmuunziekten. Er is op dit moment echter al een praktische toepassing van deze kennis voor de patiënt. Immers wanneer een patiënt niet reageert op behandeling met een TNF-blokker als gevolg van antistofvorming tegen het therapeutische eiwit, betekent dit dat er geen of onvoldoende feitelijke TNF-blokkade is geweest. Het kan zijn dat de patiënt wel zal reageren op een andere TNF-blokker, wanneer hij hier geen antistoffen tegen maakt. Wanneer iemand echter wél de te verwachten medicatiespiegel heeft, maar klinisch niet reageert op de behandeling, veronderstelt dit dat aangrijpen op TNF voor deze patiënt niet de juiste behandeling is. In dat geval is het beter een andere behandelingsstrategie te kiezen dan TNF-blokkade.

Deze veronderstelling is nader onderzocht in het etanercept-cohort (Jamnitski *et al*, 2010). Hierin zijn patiënten die behandeld werden met etanercept zonder daarvoor met andere TNF-blokkers te zijn behandeld ('naïeve' patiënten), vergeleken met patiënten die vóór etanercept al behandeld waren met infliximab of adalimumab, de zogenoemde 'switchers'. Het bleek dat naïeve patiënten beter reageren op etanercept dan switchers. De switchers werden vervolgens onderverdeeld in patiënten met antistofvorming tegen adalimumab of infliximab, en patiënten zonder antistofvorming. Het bleek dat het responsepercentage op etanercept van patiënten met antistofvorming tegen een andere TNF-blokker, vergelijkbaar was met dat van de groep naïeve patiënten (Jamnitski *et al*, 2010). Dit onderzoek bevestigt dat bij patiënten met antistofvorming tegen een bepaalde TNF-blokker, switchen naar een andere TNF-blokker werkzaam kan zijn. Echter bij falers zonder antistofvorming heeft switchen naar een andere TNF-blokker geen waarde, en is het beter te kiezen voor een behandelingsstrategie die aangrijpt op een ander onderdeel in het ontstekingsmechanisme.

In de toekomst zullen er meer, betere, en/of goedkopere onderzoekstechnieken worden ontwikkeld, waardoor niet alleen na falen op een behandeling kan worden aangetoond óf iemand antistoffen tegen een bepaalde biological maakt, maar al

vóór inzet van de behandeling kan worden bepaald of, en zo ja, op welke biological een patiënt wel of niet zal gaan reageren. Wellicht dat ook de genetica ons hierbij kan helpen. Op dit moment zijn er de eerste studies die een genetisch profiel koppelen aan antistofvorming. Door de toegenomen technische mogelijkheden op dit gebied zullen waarschijnlijk ook genetisch markers geïdentificeerd worden voor patiënten die falen op anti-TNF onafhankelijk van immunogeniciteit. Een voorbeeld hiervan is de recente publicatie waarin het PTRCP-gen geassocieerd is met non-response op anti-TNF (Cui *et al*, 2010). Al deze stapjes zullen geleidelijk aan leiden tot een meer geïndividualiseerde medicatie.

Een stap verder: ingrijpen in het immunologische proces

De bovengenoemde behandelingen met biologicals, net als de klassieke DMARD's, zijn nog steeds gericht op ingrijpen in het ontstekingsproces, ná het ontstaan van klachten. Het ontstaansproces van RA strekt zich echter uit over meerdere jaren voor het begin van de klachten. Cruciaal hierin is de ontwikkeling van auto-antistoffen. Voor wat betreft reumatoïde artritis gaat dit om antistoffen tegen gecitrinuleerde eiwitten, ACPA's genaamd. In de toekomst zou behandeling kunnen bestaan uit ingrijpen op dit immunologische proces in plaats van ingrijpen in het ontstekingsproces. Dit betekent dat behandeling dan niet gericht is op ontstekings-eiwitten, maar meer direct aangrijpen op veronderstelde causale factoren zoals reumafactor (IgM-RF) en anti-CCP/ACPA.

ACPA's lijken zowel bij het ontstaan als bij het onderhouden van het ontstekingsproces van RA betrokken. ACPA's kunnen binden aan ontstekingsproducten en zorgen vervolgens voor een antistof-gemedieerde ontstekingsreactie. Op deze manier ontstaat een vicieuze cirkel. Als de ACPA's in hun functie geblokkeerd worden, zal de ziekte stoppen. Dit kan worden bereikt door een immunologische tolerantie op te wekken voor gecitrullineerde eiwitten, zodat de aanmaak van ACPA's stopt.

Onderzoek bij bloeddonoren die later RA ontwikkelden, laat zien dat ACPA en reumafactor bij veel patiënten al jaren voor het manifest worden van de ziekte aanwezig zijn (Nielen *et al*, 2004). Het bleek dat bij 70% van de donoren die later RA ontwikkelden ACPA en of RF aanwezig waren. Gemiddeld begon dit 5 jaar voor het begin van de klachten, met een uitschieter tot 14 jaar voor de klachten. Ook waren de ontstekings-eiwitten CRP en sPLA2 in iets hogere concentratie

aanwezig bij personen die RA ontwikkelen in vergelijking met donoren, die geen RA ontwikkelden (Nielen *et al*, 2006). De verhoging van de auto-antistoffen en ontstekingseiwitten trad gelijktijdig op, wat past bij de veronderstelde ontstekingsbevorderende rol van ACPA.

De suggestie dat er een oorzakelijk verband bestaat tussen ACPA-antistoffen en het ontstaan van RA wordt ondersteund door recent (dier)experimenteel onderzoek. Naar aanleiding hiervan is onderzoek gedaan naar de mogelijkheden om vóór het ontstaan van RA in te grijpen op het immunologische proces (Bos *et al*, 2010a en b). Mensen met gewrichtsklachten zonder gewrichtsontsteking (artralgiepatiënten) die RF en/of ACPA in hun bloed hebben, zijn sinds 2004 prospectief gevolgd om te onderzoeken of deze mensen inderdaad een groter risico op het ontwikkelen van RA hebben, welke factoren hierbij een rol spelen en of preventief ingrijpen mogelijk is. Uit dit onderzoek bleek dat de kans op het ontwikkelen van RA ongeveer vijf keer hoger is voor ACPA-positieve artralgiepatiënten dan voor ACPA-negatieve (alleen RF-positieve) artralgiepatiënten. Zes procent van de RF-positieve, ACPA-negatieve artralgiepatiënten ontwikkelde RA, tegen 25% van de ACPA-positieve artralgiepatiënten. Ook werd gekeken naar het genprofiel van deze patiënten. Genen die betrokken zijn bij interferon-gemedieerde immuniteit, hematopoëse en celtransport waren geassocieerd met artritisontwikkeling, terwijl genen die betrokken zijn bij B-celimmunitet juist een beschermend effect leken te hebben (Van Baarsen *et al*, 2010).

Er werd door middel van een dubbelblind-gerandomiseerd onderzoek met twee groepen van veertig artralgiepatiënten die RF en/of ACPA in hun bloed hebben en daarnaast positief zijn voor de genetische marker 'shared epitope', nader onderzoek gedaan naar preventieve behandeling. Deze mensen kregen al dan niet een behandeling met 100 mg dexamethason intramusculair op baseline na zes weken. Helaas bleek deze interventie het ontstaan van de ziekte niet uit te stellen. Ook had de behandeling geen wezenlijk invloed op de auto-antistofproductie. Er moet dus meer onderzoek gedaan worden om de preventie van RA mogelijk te maken. Hiervoor moet het risico op RA in artralgiepatiënten nog beter ingeschat kunnen worden, zodat dan de mensen met het hoogste risico geselecteerd kunnen worden voor een nieuw geneesmiddelenonderzoek. Er zullen hiervoor meer artralgiepatiënten in het huidige onderzoek opgenomen worden om het ontstaan van RA bij deze patiënten te kunnen begrijpen en om gewrichtsontsteking in een vroege fase te kunnen herkennen. Bij dit laatste kan gedacht worden aan het

meten van bepaalde ontstekingswaarden in het bloed of het gebruikmaken van beeldvormende technieken, zoals echografie, MRI- of PET-onderzoek. Dit laatste onderzoek is momenteel al onderweg. Omdat ACPA zo'n belangrijke rol lijkt te spelen in de ontwikkeling van RA, zou het opzetten van een behandeling om de vorming van ACPA tegen te gaan of te onderdrukken, wel eens een aantrekkelijke nieuwe strategie in de behandeling van deze ziekte kunnen zijn. Wellicht dat we hierbij gebruik kunnen maken van de mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan van tolerantie tegen biologicals.

Als we deze kennis toepassen op de ontwikkeling van RA moet het mogelijk zijn een antistof te maken tegen ACPA waarmee de ACPA geneutraliseerd kan worden. We verwachten dat het in hoge dosis toedienen van anti-ACPA zal kunnen resulteren in tolerantie voor gecitrullineerde eiwitten. De ACPA-productie zal dan definitief uitgeschakeld worden. Op die manier zal het in de toekomst misschien mogelijk zijn om risico patiënten te behandelen nog voor dat ze ziek zijn.

Conclusie

In de toekomst zal de behandeling van reumatoïde artritis steeds meer op de individuele patiënt afgestemd kunnen worden. Hierdoor zal sneller de juiste behandeling voor de patiënt gestart kunnen worden, waardoor die een snellere remissie bereikt, en kan kosteneffectiever gewerkt worden.

Tevens zal de behandeling van reumatoïde artritis verschuiven naar de preventieve fase. Hierdoor zal wellicht zelfs bereikt kunnen worden dat patiënten met risicofactoren voor RA zo behandeld worden, dat de ziekte zich niet meer ontwikkelt.

Referenties

Baarsen LG van, Bos WH, Rustenburg F, van der Pouw Kraan TC, Wolbink GJ, Dijkmans BA, van Schaardenburg D en Verweij CL. Gene expression profiling in autoantibody-positive patients with arthralgia predicts development of arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 694-704.

Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, Dijkmans BA, Tak PP en Wolbink GJ. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann*

Rheum Dis 2007; 66: 921-6.

Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Wolbink GJ, de Vries N, Tak PP, Dijkmans BA, Crusius JB en van der Horst-Bruinsma IE. Anti-adalimumab antibodies in rheumatoid arthritis patients are associated with interleukin-10 gene polymorphisms. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2541-2.

Bos WH, Dijkmans BA, Boers M, van de Stadt RJ en van Schaardenburg D. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 571-4.

Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tijhuis GJ, de Vries N, van der Horst-Bruinsma IE, Tak PP, van de Stadt RJ, van der Laken CJ, Dijkmans BA en van Schaardenburg D. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 490-4.

Cui J, Saevarsdottir S, Thomson B, Padyukov L, van der Helm-van Mil AH, Nititham J, Hughes LB, de Vries N, Raychaudhuri S, Alfredsson L, Askling J, Wedrén S, Ding B, Guiducci C, Wolbink GJ, Crusius JB, van der Horst-Bruinsma IE, Herenius M, Weinblatt ME, Shadick NA, Worthington J, Batliwalla F, Kern M, Morgan AW, Wilson AG, Isaacs JD, Hyrich K, Seldin ME, Moreland LW, Behrens TW, Allaart CE, Criswell LA, Huizinga TW, Tak PP, Bridges SL Jr, Toes RE, Barton A, Klareskog L, Gregersen PK, Karlson EW en Plenge RM. Rheumatoid arthritis risk allele PTPRC is also associated with response to anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1849-61.

Jamnitski A, Bartelds M, Nurmohamed M, Van Schouwenburg P, Dijkmans B en Wolbink GJ. The presence or absence of antibodies to infliximab of adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2010 (accepted for publication).

Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, Habibuw MR, Vandenbroucke JP en Dijkmans BA. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380-6.

Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, Twisk JW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, Habibuw MR, en Dijkmans BA. Simultaneous development of acute phase response and autoantibodies in preclinical rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 535-7.

Vries MK de, Wolbink GJ, Stapel SO, de Vrieze H, van Denderen JC, Dijkmans BA, Aarden LA en van der Horst-Bruinsma IE. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1252-4.

Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, Dijkmans BA en Aarden L. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 704-7.

Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, Stapel S, Tak PP, Aarden L en Dijkmans B. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 711-5.

Wolbink GJ, Aarden LA en Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 211-5.

Drs E DIK



Els Dik studeerde in Groningen af als apotheker (1992), met specialisatie toxicologie, uitgevoerd in Burkina Faso. Daarna specialiseerde ze zich in patiëntenvoorlichting in de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen (1992-1999) en als docent Voorlichtingskunde aan de Universiteit Utrecht (1996-1998).

Tevens deed ze praktijkervaring op als tweede apotheker in de Zuiderapotheek in Den Bosch (1992-1994). Bij OPG was zij verantwoordelijk voor ontwikkeling van farmaceutische zorg(projecten) en de implementatie ervan in apotheken (1999-2001). Vanaf 2001 is ze werkzaam bij het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik waar ze diverse voorlichtingsprojecten voor patiëntenorganisaties leidt, FTO-groepen begeleidt, nascholing geeft over geneesmiddelen in het verkeer en projectleider is van het Meldpunt Medicijnen.

E Dik

Inleiding

Patiënten met reumatoïde artritis worden, afhankelijk van de fase van het ziektebeeld waarin ze verkeren, behandeld door de huisarts of door de reumatoloog. Na verwijzing naar de reumatoloog is deze primair verantwoordelijk voor de voorlichting en de behandeling van de patiënt. Toch is er wel degelijk een duidelijke rol weggelegd voor de apotheker. Denk daarbij aan het signaleren van adequate co-medicatie, bijwerkingen en interacties en het geven van aanvullende voorlichting. In dit artikel gaan we hier op in en nemen we twee andere aspecten wat uitgebreider onder de loep waarbij de apotheker de patiënt kan ondersteunen: het gebruiksgemak en de therapietrouw.

Adequate comedatie, bijwerkingen en interacties

Een aantal reumamiddelen veroorzaakt specifieke problemen, waarvoor bijzondere aandacht gewenst is (De Lange de Klerk, 2010). Besproken worden aandachtspunten met betrekking tot methotrexaat, langdurig gebruik van corticosteroiden en TNF- α -remmers.

Methotrexaat

Allereerst moet de patiënt (èn de apotheker) bedacht zijn op de juiste dosering: eenmaal per week en niet dagelijks. Incidenteel verdeelt de patiënt de weekdosering over drie giften binnen 24 uur (het zogeheten Weinsteinschema). Onterecht dagelijkse in plaats van wekelijkse inname van methotrexaat heeft helaas geleid tot ongevallen met dodelijke afloop (Verduijn *et al*, 2009). Eveneens een aandachtspunt is het vroegtijdig stoppen met de medicatie, doordat de patiënt onvoldoende effect ervaart. Het is belangrijk de patiënt te vertellen dat de effecten van methotrexaat pas na vier tot zes weken merkbaar zijn.

Bijwerkingen belemmeren de behandeling met methotrexaat. Van de patiënten staakt 30% het gebruik van dit middel om deze reden binnen een jaar (Van Ede *et al*, 2002). Inname van foliumzuur kan de frequentie en ernst van bijwerkingen van methotrexaat reduceren, zonder dat de effectiviteit ervan in belangrijke mate afneemt. De apotheker screent reumapatiënten met methotrexaat daarom op het

gebruik van foliumzuur. Tot 15 mg methotrexaat per week wordt gecombineerd met ten minste 5 mg foliumzuur minstens 24 uur na inname van methotrexaat. Bij 15 mg of meer methotrexaat per week is de dosering foliumzuur ten minste 10 mg per week.

Het gebruik van een NSAID of salicylaat kan leiden tot een verminderde renale klaring van methotrexaat en dus tot verhoogde toxiciteit van MTX. Het is daarom belangrijk dat de voorschrijver van methotrexaat op de hoogte is van comediatie met een NSAID of salicylaat, ook van de medicatie die de patiënt als zelfzorg gebruikt. De voorschrijver kan dan vaker het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie controleren. De apotheker attendeert methotrexaatgebruikers om die reden op de risico's van NSAID's als zelfzorgmiddelen en op de noodzaak ook zelfzorgmiddelen te laten registreren in de apotheek.

Trimethoprim remt de renale klaring van methotrexaat en veroorzaakt een tekort aan folinezuur. Dit kan leiden tot een verhoogde toxiciteit van methotrexaat en dit geeft een versterkte beenmergdepressie met de kans op een letale pancytopenie. Het is belangrijk om aandacht te besteden aan een goede afhandeling na signalering van deze interactie door het apotheekinformatiesysteem.

Corticosteroiden en osteoporoseprofylaxe

Diverse reumatische aandoeningen worden behandeld met corticosteroiden. Het gebruik van deze middelen is daarbij vaak langdurig. Een belangrijk aandachtspunt bij langdurig gebruik van corticosteroiden - met name in hoge doseringen - is het ontstaan van osteoporose.

De NHG-standaard Osteoporose (2005) adviseert osteoporoseprofylaxe met bisfosfonaten bij langdurig gebruik van hoge doseringen corticosteroiden. Profylaxe wordt gestart als de beoogde behandelduur langer is dan drie maanden. Onder hoge doseringen wordt verstaan:

- vanaf 7.5 mg prednisolon (equivalenten) per dag bij mensen met een abnormaal verminderde botdichtheid, mannen ouder dan 70 jaar en postmenopauzale vrouwen;
- vanaf 15 mg prednisolon (equivalenten) per dag bij alle overige patiënten.

De apotheker heeft een taak bij het screenen van reumapatiënten op osteoporoseprofylaxe bij langdurig gebruik van corticosteroiden.

Biologicals

Naast de conventionele disease modifying antirheumatic drugs (DMARD's) zijn de zogenaamde biologicals ontwikkeld. Hiertoe behoren:

- TNF- α -remmers (etanercept, adalimumab, infliximab);
- anakinra (interleukine-1-remmer);
- rituximab (B-celremmer anti-CD-20);
- abatacept (T-celactivatieremmer).

Toediening geschiedt door middel van een infuus of (bij de meeste middelen) door middel van een onderhuidse injectie met een autoinjector. Vaak worden deze injecties in het ziekenhuis, de polikliniek of door de wijkverpleegkundige toegediend. Ook leren veel reumapatiënten om zichzelf te injecteren. Het advies aan de patiënt is daarbij om steeds op een andere plaats te injecteren, volgens de bijgeleverde instructies. Mogelijke injectieplaatsen zijn in de bil, buik, dij of bovenarm.

Biologicals werken evenals andere DMARD's vaak niet meteen. Om voortijdig stoppen door de patiënt te voorkomen, is het van belang de patiënt te vertellen dat de werking pas na enkele weken merkbaar is en na enkele maanden optimaal is. Twee belangrijke bijwerkingen zijn pijn op de injectieplaats en een verhoogde kans op infecties. Biologicals verminderen de werking van vaccins en hebben vaak een interactie met andere biologicals. De injectiespuiten moeten in de koelkast worden bewaard (niet in het vriesvak). Geadviseerd wordt om een vaste dag te kiezen voor de toediening, zodat minder snel een dosis vergeten wordt.

Grote informatiebehoefte

De patiënt met reumatoïde artritis heeft in het algemeen een grote informatiebehoefte. De apotheker kan daarin een belangrijke rol vervullen. Denk hierbij aan het geven van informatie over werking, bijwerkingen en gebruik van de medicatie (eerste- en tweede-uitgifteprotocollen), het ondersteunen van de patiënt bij de juiste inschatting van de voor- en nadelen van de medicatie, het evalueren van de ervaringen van de patiënt met de medicatie en het beantwoorden van vragen over interacties met andere geneesmiddelen.

Hierbij kan de apotheker voorlichtingsmateriaal meegeven en wijzen op de regionale patiëntenorganisatie.

instantie/organisatie	website	folders en brochures
Algemene Nederlandse Gehandicapten Organisatie (ANGO)	www.handicap.nl	
FES	www.fibromyalgiepatientenvereniging.nl	Pijnbestrijding bij fibromyalgie en pijn
Hulpmiddelen Info Centrum	www.hethic.nl	
Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik	www.medicijngebruik.nl	Pijn te lijf bij JIA
Nationale Vereniging L.E. Patiënten	www.nvle.org	
Nationale Vereniging Sjögrenpatiënten	www.nvsp.nl	Het syndroom van Sjögren
Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie (NPCF)	www.npcf.nl	
NHG	www.nhg.org	NHG-patiëntenbrieven <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gewrichtsklachten zonder ontstekingsverschijnselen ▪ Reactieve gewrichtsontsteking ▪ Jicht ▪ Is het reumatoïde artritis? ▪ Reumatoïde artritis ▪ Gewrichtsontsteking door een bacterie NHG-ziektebeschrijving 'Reumatoïde artritis'
KNMP/WINAp	www.apotheek.nl www.knmp.nl	Reumatische aandoeningen
Nederlandse Vereniging van Verplegenden en Verzorgenden in de Reumatologie	www.reumatologie.org	
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)	www.nvr.nl	
Reumafonds	www.reumafonds.nl	Jeugdreuma (JIA) Reumatoïde artritis – Een eerste kennismaking Diverse andere brochures en folders over reumatische aandoeningen en over behandeling van en omgaan met deze aandoeningen
Reumapatiëntenbond	www.reumabond.nl	Reumalijn (tel 0900 – 20 30 300)
Reumapatiëntenvereniging RPV	www.reumanet.nl	
Stichting September	www.boekenoverziekten.nl	Zorgboek 'Reumatoïde artritis' Zelfzorgboek 'Pijn'
VWS, SZW, UWV, CIZ	www.regelhulp.nl	

Tabel 1. Voorlichtingsmaterialen en organisaties rond reumatische aandoeningen (bron: FTO-module 'Reumatische aandoeningen', IVM).

Tabel 1 bevat een overzicht van patiëntenorganisaties en voorlichtingsmateriaal. Het is daarbij van belang afspraken te maken met de huisarts, reumatoloog en reumaconsulent. Het verstrekken van een actueel medicatieoverzicht aan de patiënt voor de reumatoloog biedt informatie in verband met interacties. Denk ook aan NSAID's als zelfzorgmedicatie.

Kinderwens

Belangrijk onderdeel in de voorlichting is informatie over de risico's van reumamiddelen bij kinderwens. Verschillende DMARD's zijn mutageen en teratogeen. Voor zowel mannen als vrouwen is adequate anticonceptie noodzakelijk tijdens het gebruik van deze DMARD's. Bij kinderwens dient de periode tussen staken van de DMARD en conceptie te zijn:

- drie maanden bij methotrexaat;
- twee jaar of 'wash-out' tot plasmaconcentratie actieve metaboliet <0.02 mg/l bij leflunomide;
- drie maanden cyclofosfamide;
- vijf tot zes maanden (afhankelijk van preparaat) bij TNF α -antagonisten;
- onbekend bij goudzouten, anakinra en rituximab.

(ont0leed aan: CBO-richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis, 2009).

Verpakking

Veel patiënten met RA hebben in meer of mindere mate motorische beperkingen. De apotheker moet daarom aandacht besteden aan reumavriendelijke geneesmiddelverpakkingen of hulpmiddelen aanbieden voor de verpakking of toediening van geneesmiddelen. Veel patiënten met reumatoïde artritis hebben immers in meer of mindere mate motorische beperkingen. Verderop meer over de problemen die mensen met reumatoïde artritis ervaren met de verpakking.

Therapietrouw

Therapietrouw is het correct innemen van de medicatie, in de juiste dosering en met het juiste doseerinterval. De apotheker kan eventuele oorzaken van therapieontrouw signaleren door alert te zijn op de problemen van de patiënt met de acceptatie van de ziekte, de angsten en zorgen over de bijwerkingen van de medicatie en eventuele problemen bij de inname van de medicatie. De

consequenties van therapieontrouw kan de apotheker vervolgens met de patiënt bespreken. Verderop meer over redenen van therapieontrouw bij reumapatiënten.

Gepeuter met medicijnverpakking

De gemiddelde kosten die gemaakt worden om één geneesmiddel op de markt te brengen, werden in 1990 geschat op \$500 miljoen (PhRMA, 2001). Aan de verpakking van dit geneesmiddel wordt maar een zeer klein deel van dit bedrag besteed. Toch is de verpakking van een geneesmiddel mede bepalend voor het gebruiksgemak en de therapietrouw. Met name reumapatiënten hebben, door een beperkte handfunctie, moeite de verpakking te openen. Van Geffen concludeert dat de impact van deze problemen groot is. Zij onderzocht de praktische aspecten van geneesmiddelen, zoals het gebruiksgemak en de verpakking (Van Geffen *et al*, 2009). Ze analyseerde hiervoor ruim 6.000 meldingen van patiënten over hun ervaringen met geneesmiddelen tussen voorjaar 2004 en eind 2007, verzameld door het Meldpunt Medicijnen. Dit digitale meldpunt verzamelt en analyseert ervaringen van gebruikers met hun medicijn, met betrekking tot werking, bijwerkingen, vergoeding en verkrijgbaarheid, en praktische aspecten zoals verpakking en toedieningsvorm. Van de meldingen ging 10% over de verpakking van het geneesmiddel. Ruim de helft van de meldingen heeft betrekking op het openen van de verpakking; met name het openen van een blister- of stripverpakking blijkt in de praktijk veel problemen op te leveren. Het gaat daarbij vooral om de afpelbare blister- of stripverpakking. Deze vervangt de klassieke doordruk-b blister of stripverpakking en moet aan een lipje opengetrokken worden. Meerdere melders gaven aan dit niet te weten en probeerden het tablet door de verpakking te drukken, met als gevolg een tablet in kruimels op de grond. En als dit wel bekend is, geven patiënten aan de stripverpakking niet te kunnen openen, mede doordat het lipje te kort is.

Zowel de producenten van geneesmiddelen, de overheid, als apothekers kunnen iets doen aan de problemen met de geneesmiddelverpakking. Evenals de leesbaarheid van bijsluiters, zou ook de gebruiksvriendelijkheid van de verpakking een standaard onderdeel moeten zijn van de kwaliteitsbeoordeling. De apotheker kan, met name bij reumapatiënten, aandacht besteden aan het openen van de verpakking. Sommige melders bij het Meldpunt Medicijnen hebben het verpakkingsprobleem voorgelegd aan een medewerker van de apotheek, maar

hadden daarbij soms het gevoel niet serieus genomen te worden, aldus Van Geffen (zie ook tabel 2).

- *stripverpakking*. De capsules zitten dermate stevig in een strip verpakt dat deze nauwelijks te openen is. Ik kan het met mijn reumahanden niet en moet altijd hulp van mijn man vragen. Dit moet toch anders kunnen.
- *stripverpakking*. Krijg omeprazol niet uit de verpakking zonder iets scherp te gebruiken, meestal de punt van de schaar.
- *tabletcontainer*. Door het smalle halsje zijn de tabletten moeilijk uit het potje te krijgen. Je moet de tabletten dan uit het potje schudden. Dit leidt tot zoektochten over het tapijt naar rondrollende tabletjes. Ook is de schroefdop bij een nieuw potje niet open te krijgen (je moet met een aardappelmesje de metalen verbindingstukjes doorzagen).
- *druppelflacon*. De eenmalig te gebruiken flacons zijn te stijf. Omdat de flacons moeilijk met een hand zijn in te drukken, kan ik de druppels niet zelf doseren. Ik moet de hulp van derden inroepen.
- *voorkeur andere toedieningsvorm*. Deze tabletjes zijn heel erg klein en worden in een doordrukstrip of potje (400 stuks) geleverd. Het zou mooi zijn om ze in een dispenser (net zoals zoetjes) aan te leveren. Aanschaf van dispenser is eenmalig, daarna gewoon uit de strips of het potje bijvullen. Schoonmoeder is met deze oplossing, na regelmatig de tabletjes te hebben laten vallen, erg blij en kan met 85 jaar en een paar reumahanden nu zelf perfect de juiste dosering per dag innemen.
- *gevaarlijk*. Vroeger kreeg ik Ledertrexate in een reumaverpakking, tegenwoordig zit het in een doordrukstrip. Helaas kan ik de tabletten zelf niet meer uit de verpakking halen. Ik heb in de apotheek gevraagd of zij dit voor me kunnen doen, maar ze doen dit niet omdat het te gevaarlijk is. Ik snap dat niet, is het voor mijn man dan niet gevaarlijk? De apotheek lijkt me de aangewezen plek, daar hebben ze toch de beschikking over beschermende kleding en zo?
- *stompe injectienaald*. De injectienaald van Metoject is vreselijk stomp, je moet echt veel kracht zetten en goed doordrukken voor je de naald door je huid kan drukken. Gewoon eng. En het rubberen dopje wat je moet verwijderen voor je kan injecteren is heel lastig te verwijderen. Voorheen kreeg ik magistraal bereide injectiespuiten met methotrexaat, daarover had ik geen klachten.

Tabel 2. Voorbeelden van problemen met praktische aspecten van geneesmiddelen, gemeld op meldpuntmedicijnen.nl

Met gerichte instructie, advies en begeleiding zijn problemen op relatief eenvoudige wijze te voorkomen. Soms is een korte instructie of een eenvoudige truc voor de patiënt al voldoende om het geneesmiddel zelf uit de verpakking te krijgen. Verder zijn er diverse hulpmiddelen beschikbaar, die patiënten helaas niet altijd aangeboden krijgen (Buhrs, 2008). Een voorbeeld hiervan, een hulpstuk voor gemakkelijker oogdruppeltoediening, staat in figuur 1.



Figuur 1. Autosqueeze, voor het toedienen van oogdruppels door patiënten met weinig kracht in de vingers (bron: Spruyt-Hillen.nl).

Overtuigingen en therapietrouw

Therapieontrouw, het niet volgens voorschrift van de arts gebruiken van geneesmiddelen, is een groot probleem bij chronische aandoeningen en dus ook bij reumatoïde artritis. In de westerse landen stopt 50% van de patiënten met een chronische aandoening binnen een jaar met het gebruik van de voorgeschreven medicatie (Sabaté, 2003). Onderzoek naar de Nederlandse situatie bevestigt deze bevindingen (Herings *et al*, 2002). De World Health Organization (WHO) stelt dat een toename van de therapietrouw een grotere invloed op de gezondheidsbevordering heeft dan de ontwikkeling van nieuwe medicamenteuze behandelingen (Sabaté, 2003).

Een deel van de patiënten gebruikt zijn medicatie onbewust niet volgens voorschrift. Hierbij kunnen goede voorlichting en hulpmiddelen, zoals een medicijndoseerdoos, uitkomst bieden. Bij patiënten in verzorgingshuizen en in de thuiszorg kan aan de hand van de checklist 'Beoordeling eigen beheer van medicatie' (BEM) worden bepaald in hoeverre zij in staat zijn zelf hun medicatie te beheren. Tevens wordt met de checklist bepaald of hulp bij het beheer en innemen van medicatie noodzakelijk is en waaruit deze hulp zou moeten bestaan

(Geels *et al*, 2010). Een ander deel van de patiënten gebruikt zijn medicatie bewust niet of niet volgens voorschrift van de arts. Deze groep patiënten is niet makkelijk te beschrijven aan de hand van specifieke kenmerken, zoals leeftijd of aantal gebruikte geneesmiddelen. Het blijkt dat de overtuigingen van de patiënt (ook wel cognities genoemd) een grote invloed hebben op de therapietrouw. In groepsgesprekken met reumapatiënten blijken niet alleen ontevredenheid over het effect of angst voor bijwerkingen reden te zijn voor therapietrouw, maar ook veel algemener overtuigingen over geneesmiddelen, zoals 'geneesmiddelen zijn chemische rotzooi' en 'ik heb liever een natuurlijk middel' (Van den Bemt en Huiskes, 2010). Deze overtuigingen zijn niet met voorlichting alleen te beïnvloeden, maar vergen een gedragsverandering bij de patiënt. Van den Bemt onderzocht of een gedragsverandering te bewerkstelligen is door middel van (groeps-)gesprekken met patiënten, waarbij motiverende gesprekstechnieken worden toegepast. Deze hebben tot doel de patiënt te helpen zijn bezwaren te verhelderen en ze op te lossen.

Samenvatting

De apotheker kan in belangrijke mate bijdragen aan de kwaliteit van de medicamenteuze behandeling van reumatoïde artritis en aan de therapietrouw van reumapatiënten:

- door screening op adequate co-medicatie, interacties en bijwerkingen;
- door tips en hulpmiddelen te bieden voor problemen die reumapatiënten hebben met de verpakking en de toedieningsvorm;
- door gerichte voorlichting met ruimte voor een open gesprek over de overtuigingen en twijfels die de reumapatiënt heeft over zijn medicatie.

Referenties

Bemt B van den, Huiskes V. Therapietrouw komt vanuit de patiënt. Nodig overwegingen van patiënt in kaart brengen. *Pharm Weekbl* 2010;18:22-5.

Boelsma M. Jeugdreuma: een zoektocht naar resultaat. *Pharm Weekbl* 2010;18:26-7.

Buhrs E. Nog veel te veel gepeuter... Toch zijn voldoende hulpmiddelen voorhanden. *Pharm Weekbl* 2008;143:36-9.

CBO. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. Utrecht: CBO/

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, 2009.

Ede AE van, Laan RFJM, Rood MJ, et al. Het effect van comedicaatie van foliumzuur of folinezuur op toxiciteit en effectiviteit van methotrexaat bij de behandeling van reumatoïde artritis. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146:1322-7.

Geels P, Dik E. BEM beoordeelt medicatiebeheer patiënt. Bepaling van moment waarop verzorgende ingrijpt. *Pharm Weekbl* 2010;27/28:28-9.

Geffen K van, Meuwese E, Philbert D, Bouvy M. Problemen met verpakkingen van geneesmiddelen, Ervaringen gemeld bij het Meldpunt Medicijnen. *PW Wetenschappelijk Platform* 2009;3:176-80

Herings RMC, Leufkens HGM, Heerdink ER, Klungel OH, Breekveldt-Postma NP. *Chronische Farmacotherapie Voortgezet*. Utrecht: PHARMO Instituut, 2002.

Lange de Klerk E de. FTO-module Reumatische aandoeningen 2010, IVM.

PhRMA. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. 2001 Pharmaceutical industry profile. 2001. Washington, DC

Rust-Lamet C. Voorlichting als kerntaak. Het nationaal Reumafonds. *Pharm Weekbl* 2000;5:170-1.

Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization 2003.

Verduijn MM, Bemt van den BJE, Dijkmans BAC, et al. Correct gebruik van methotrexaat. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2009;153:A696.