



Samenvatting

Reumatoïde artritis: biologicals en bot

In deel I van dit proefschrift worden resultaten gepresenteerd van onderzoek naar gegeneraliseerd botverlies (osteoporose) in patiënten met reumatoïde artritis (RA). In deel II worden diverse studies beschreven die wij verricht hebben in ons cohort van patiënten met reumatoïde artritis, die behandeld werden met moderne anti-reumatische therapie; TNF-blokkers, in ons geval infliximab.

DEEL I

Reumatoïde artritis is een ziekte die gepaard gaat met schade aan de gewrichten. Hierbij is er niet alleen verlies van bot dat het gewricht vormt, maar is er ook gegeneraliseerd botverlies (osteoporose). Dit verlies van bot lijkt niet alleen geassocieerd met de activiteit van de ziekte, maar ook bijvoorbeeld met de medicatie die gebruikt wordt om reumatoïde artritis te behandelen (prednison). In het eerste deel van dit proefschrift worden enkele onderzoeken beschreven naar dit gegeneraliseerde botverlies bij RA.

In **hoofdstuk 2a** worden de korte-termijneffecten (14 weken) van infliximab op bot-metabolisme in patiënten met RA beschreven. De mate van botaanmaak en botafbraak werd bepaald met behulp van markers in het bloed voor beide processen. De markers voor botaanmaak vertoonden een lichte stijging en de markers voor botafbraak lieten een aanzienlijke daling zien gedurende de 14 weken van behandeling. De daling in botafbraakmarkers was gecorreleerd met een afname van de ziekteactiviteit.

In **hoofdstuk 2b** zijn de gegevens te zien van het effect van 1 jaar behandeling met infliximab op de botmineraaldichtheid (BMD) van wervelkolom, heupen en handen en op de markers van botmetabolisme in een cohort van 102 patiënten met reumatoïde artritis. Deze studie toonde aan dat door behandeling met infliximab het gegeneraliseerde botverlies in de heupen en de lumbale wervelkolom kon worden voorkomen. Echter, het lokale botverlies in de handen kon niet worden voorkomen. Bij patiënten met een goede klinische respons op de behandeling met infliximab (volgens de EULAR responscriteria), was er een lichte toename in BMD van de heup en de wervelkolom, terwijl er bij patiënten met een matige klinische respons een daling van de BMD te zien was. Deze relatie tussen ziekteactiviteit en botverlies werd verder ondersteund door de correlatie tussen afname in ziekteactiviteit (DAS-28 en CRP) en een daling van een marker voor botafbraak (β -CTX). Tevens daalde de concentratie van een belangrijk eiwit (RANKL), dat een belangrijke rol speelt in de differentiatie, activering en overleving van botafbrekende cellen (osteoclasten) aanzienlijk gedurende de behandeling met infliximab. De blokker van dit eiwit (OPG) bleef echter stabiel in concentratie. Dit resulteerde in een gunstige verandering in de ratio van beide botafbraak regulerende eiwitten (RANKL/OPG).

Samengevat, behandeling met infliximab vermindert de botafbraak in patiënten met RA, wat leidt tot een vermindering van gegeneraliseerd botverlies.

In **hoofdstuk 3** worden veranderingen beschreven in de BMD van de wervelkolom, heup en handen en het optreden van fracturen gedurende 5 jaar bij patiënten met reumatoïde artritis. Dit onderzoek is uitgevoerd door de OSTRAGROEP. De OSTRAGROEP is een internationale onderzoeksgroep die bestaat uit reumatologen uit 3 Noord-Europese landen: Oslo (Noorwegen), Truro (Verenigd Koninkrijk) en Amsterdam (Nederland). De OSTRAGROEP onderzoekt verschillende aspecten van botmetabolisme bij patiënten met reumatische ziektes. Het OSTRAGROEP-cohort is een cohort dat bestaat uit 150 vrouwelijke RA-patiënten met gevorderde ziekte (> 5 jaar). Het belangrijkste resultaat van de eerder beschreven baselinestudie van dit cohort was, dat ernstige gewrichtsschade (gemeten door de Larsen-score) geassocieerd was met een lage BMD van de heup en een toename van wervelfracturen. In totaal werden 102 van deze 150 patiënten na 5 jaar opnieuw onderzocht en geïncorporeerd in de follow-upstudie.

In **hoofdstuk 3a** volgt een beschrijving van fracturen die zich bij deze patiënten hebben voorgedaan tijdens de follow-upperiode. We ontdekten dat een groot aantal nieuwe wervel- en niet-wervelfracturen optrad gedurende die 5 jaar. Bij 18 van de 102 patiënten (17,6%) had zich een nieuwe, niet-wervelfractuur voorgedaan en bij 18 van 97 patiënten (18,5%) kon een nieuwe wervelfractuur worden geïdentificeerd op de foto van de wervelkolom. Dit komt neer op een jaarlijkse incidentie van 3,1 per 100 patiënten voor nieuwe niet-wervelfracturen en van 3,7 per 100 patiënten voor nieuwe wervelfracturen. Dit is duidelijk hoger dan de incidentie die doorgaans wordt gevonden in de algemene bevolking van vergelijkbare leeftijd en geslacht.

Bovendien vonden we een aanzienlijke daling van de BMD van de heup en de wervelkolom tijdens de 5 jaar follow-upperiode (**hoofdstuk 3b**). Er was een statistisch significante daling van 5,9% ($p < 0,05$) van de BMD van de heup. Ook het verlies van BMD was groter dan verwacht mag worden in een populatie met vergelijkbare leeftijd en geslacht.

In **hoofdstuk 3c** wordt de verandering van BMD van de handen beschreven die we hebben gemeten met dual X-ray radiogrammatry (DXR). Er was een afname in de gemiddelde DXR-BMD van 6,7%. Hoge ziekteactiviteit aan het begin van de studie was een voorspeller voor verlies van BMD van de hand, gedurende de periode van 5 jaar.

Concluderend, er is bij RA-patiënten een toegenomen verlies van BMD met daarbij een verhoogde incidentie van wervel- en niet-wervelfracturen.

DEEL II

In het tweede deel van het proefschrift wordt een aantal studies gepresenteerd, die wij hebben verricht in ons cohort van de met infliximab (TNF-blokker) behandelde RA-patiënten. Dit cohort werd opgestart in het Slotervaartziekenhuis en het VU medisch centrum in 2001, kort na de introductie van infliximab in Nederland. Alle patiënten die behandeld werden met infliximab, werden geïncludeerd in dit cohort. Ziekteactiviteit en bijwerkingen werden structureel bijgehouden, bloedmonsters werden afgenomen bij elk bezoek en röntgenfoto's van handen en voeten werden jaarlijks verricht.

Patiënten met RA hebben een verhoogde mortaliteit in vergelijking met de algemene bevolking. Sterfte ten gevolge van hart- en vaatziekten (HVZ) is de belangrijkste oorzaak van de toegenomen sterfte bij patiënten met RA. Deze hoge incidentie van cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met RA lijkt voornamelijk het gevolg van versnelde atherosclerose. Er is tevens bewijs dat de ontsteking bij RA is geassocieerd met een verslechtering van het lipidenprofiel. In **hoofdstuk 4a** worden gegevens gepresenteerd van de korte-termijneffecten van de behandeling met infliximab op het lipidenprofiel in patiënten met RA. De behandeling met infliximab leidde tot een statistisch significante toename van zowel het totaal-cholesterol als het HDL-cholesterol. Deze veranderingen waren omgekeerd evenredig met de verandering in de ziekteactiviteit. Echter, de atherogene index (verhouding tussen totaal-cholesterol en HDL-cholesterol), een belangrijke prognostische indicator voor toekomstige hart- en vaatziekten, bleef onveranderd.

In **hoofdstuk 4b** worden de effecten op de langere termijn (1 jaar) van infliximab op het lipidenprofiel in RA-patiënten gepresenteerd. In deze studie zagen we een aanzienlijke toename van het totaal-cholesterol en HDL-cholesterol in de eerste 6 weken van behandeling met infliximab, waarna deze vervolgens geleidelijk terugzakten tot de uitgangswaarde. Uit analyses bleek, dat er een tegenovergesteld effect was op de lipidenpiegels tussen ziekteactiviteit en prednison dosis. Een vermindering van de ziekteactiviteit was geassocieerd met een toename in totaal-cholesterol en HDL-cholesterol. Een afname van prednison was echter geassocieerd met een daling van totaal-cholesterol en HDL-cholesterol. Het lijkt er dus op dat de initiële effecten van infliximab op het lipidenprofiel door een vermindering van de ziekteactiviteit teniet worden gedaan door een verlaging van de prednison dosis omdat de ziekteactiviteit is afgenomen.

Samenvattend kan worden gesteld dat er een duidelijk effect van infliximab op het lipidenprofiel is door vermindering van de ziekteactiviteit. Deze verandering leidt echter niet tot een minder atheroogeen lipidenprofiel.

Eén van de kenmerken van RA is de aanwezigheid van auto-antilichamen; IgM-reumafactor en anti-CCP. Anti-CCP antistoffen zijn antistoffen gericht tegen gecitrulineerde eiwitten en zijn zeer specifiek voor patiënten met RA. Van anti-CCP antistoffen wordt gedacht dat ze mogelijk ook een rol spelen bij het ontstaan van RA, mede omdat deze antistoffen al voorkomen bij patiënten voordat de ziekte zich openbaart. In **hoofdstuk 5** wordt aangetoond dat in ons cohort van RA-patiënten die gedurende een jaar behandeld werden met infliximab, zowel de IgM-RF- als de anti-CCP-titer aanzienlijk gedaald waren. Ook antistoffen tegen gedeïmineerd fibrinogeen (ACF), een specifiek gecitrullineerde peptide die in het bijzonder gevonden wordt in ontstoken gewrichten van RA-patiënten, daalden aanzienlijk. In termen van percentages daalde de IgM-RF-titer met 64%, terwijl de anti-CCP- en ACF-niveaus werden verminderd met ongeveer 25%. ACF-niveaus toonden een grotere daling bij patiënten met vroege ziekte (ziekte van korte duur). Dit zou kunnen duiden op een mogelijk “window of opportunity” voor beïnvloeding van het ontstaan van RA.

Behandeling met infliximab is zeer effectief bij veel RA-patiënten. Echter, bij sommige patiënten treedt er een verlies van werkzaamheid op na een periode van succesvolle behandeling. Infliximab is een medicament dat niet volledig lichaamseigen is (deels mens, deels muis); waardoor er antistoffen tegen infliximab kunnen ontstaan. Door deze antistoffen zou er verlies van werkzaamheid kunnen optreden en zouden er bijwerkingen kunnen ontstaan. Uit de resultaten gepresenteerd in **hoofdstuk 6** blijkt dat antilichamen tegen infliximab konden worden aangetoond in het bloed van 22 patiënten (43%) behandeld met infliximab. Patiënten met anti-infliximab antistoffen werden significant vaker gevonden in de groep die niet goed reageerde op infliximab in vergelijking met de groep patiënten die wel een goede reactie vertoonde na 14 weken. Opmerkelijk is, dat bij alle patiënten met een allergische reactie (n=3) anti-infliximab antistoffen konden worden aangetoond.

Anti-infliximab antistoffen kunnen dus leiden tot verlies van effectiviteit en kunnen allergische reacties veroorzaken bij het gebruik van infliximab.

In de registratiestudies is infliximab naast een effectieve ook een veilige behandeling voor patiënten met RA. Deze gegevens kunnen echter niet altijd vertaald worden naar de dagelijkse praktijk vanwege de selectie van relatief gezonde patiënten in gerandomiseerde klinische studies. Daarom hebben wij alle infecties onderzocht in ons cohort waarin het gaat om patiënten uit de dagelijkse praktijk die behandeld worden met infliximab (**hoofdstuk 7**). Veel patiënten maakten minimaal één infectie door (43–57%, afhankelijk van de gebruikte definitie); meestal waren dit infecties van de bovenste luchtwegen en de urinewegen. De incidentie van ernstige infecties was 0,08 per patiënt/jaar. Deze getallen zijn hoger dan voor de algemene populatie, maar vergelijkbaar met de infectiefrequenties die gevonden werden in gerandomiseerde

studies naar infliximab bij patiënten met een reumatische aandoening. Hieruit blijkt dat infliximab relatief veilig is in de dagelijkse klinische praktijk.

Gastrolintestinale klachten zijn de meest voorkomende bijwerkingen van orale bisfosfonaten zoals alendronaat en risedronaat. Het bisfosfonaat pamidronaat kan echter ook worden toegediend middels intraveneuze infusie. Daarom wordt er gebruik gemaakt van pamidronaat voor patiënten die orale bisfosfonaten niet kunnen verdragen. In **hoofdstuk 8** worden de veranderingen in BMD gedurende 1 jaar behandeling met intraveneus pamidronaat (60 mg elke 3 maanden) beschreven bij patiënten die orale bisfosfonaten niet tolereren, in vergelijking met patiënten die ze wel verdragen en die worden behandeld met alendronaat. Deze studie toont aan, dat de behandeling met intraveneus pamidronaat net zo effectief is als orale behandeling met alendronaat, gemeten door het effect op de BMD.