

Inhoud

Voorwoord.....	2
Opzet van het BeSt onderzoek.....	3
Resultaten van het BeSt onderzoek.....	6
Functioneren en kwaliteit van leven van reumapatiënten in de BeSt studie.....	13
Zijpaden van reuma: osteoporose en artrose..	16
Bloeddrukveranderingen in de BeSt studie....	25
Hoe vaak moet de ziekteactiviteit (DAS) worden gemeten?.....	30
Wanneer infliximab inzetten in de behandeling van reuma: vroeg voor iedereen, of laat voor een select gezelschap?.....	33
Blik op de toekomst.....	37
Medewerkers BeSt.....	40

Voorwoord

Tussen maart 2000 en augustus 2002 zijn 508 patiënten bij wie in die periode reumatoïde artritis werd vastgesteld, begonnen met het BeSt onderzoek. Zij hebben, door hun bereidheid en inzet om aan het onderzoek deel te nemen, geholpen om in een paar jaar de ideeën over de behandeling van reumatoïde artritis behoorlijk te veranderen. Hoe, dat leest u in de volgende hoofdstukken.

De resultaten van het onderzoek tot nu toe zijn gepubliceerd in veelgelezen medische tijdschriften. We hebben zelfs de kranten en de tv gehaald! Er zijn presentaties geweest op internationale congressen, en die hebben veel belangstelling getrokken, en ook wetenschappelijke prijzen verdiend. De twee eerste arts-onderzoekers, mw. dr Y.P.M. Goekoop-Ruiterman en mw. dr J.K. de Vries-Bouwstra, zijn op de resultaten van de eerste 2 jaar gepromoveerd tot doctor in de geneeskunde. Mw. dr J.M. Wessels, ziekenhuisapotheker in het LUMC, is gepromoveerd op erfelijke achtergronden van resultaten van behandeling in het BeSt onderzoek, en de heer S.M. van der Kooij promoveert waarschijnlijk dit jaar op de BeSt resultaten. Mw. M. Güler-Yüksel en mw. N.B. Klarenbeek zorgen nu dat het BeSt onderzoek goed blijft lopen, terwijl zij de groeiende hoeveelheid gegevens analyseren en uitleggen in wetenschappelijke artikelen. Ook zij zullen over een tijdje promoveren, en daarna zullen wel weer andere arts-onderzoekers aantreden.

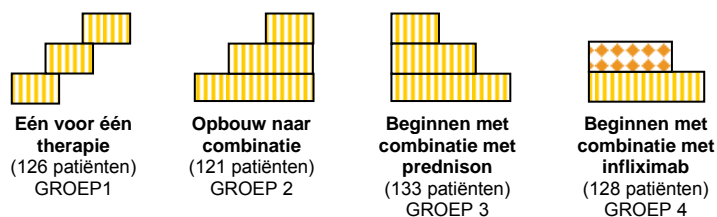
Om de patiënten op de hoogte te stellen van de eerste uitkomsten van het onderzoek, werd op 27 augustus 2005 in het Leids Universitair Medisch Centrum de eerste 'BeSt-informatiedag' gehouden. Dit was een groot succes. Nu er nieuwe resultaten te vertellen zijn, hebben we besloten om een nieuwe informatiedag te houden, en wel op 21 juni 2008. Opnieuw hebben vele patiënten zich aangemeld om aanwezig te zijn. Dit boekje bevat de samenvattingen van wat er die dag besproken is. We hopen dat u het met plezier zult lezen.

Opzet van het BeSt onderzoek



dr C.F. Allaart

BeSt ('Behandel Strategieën) is opgezet om te onderzoeken op welke manier en in welke volgorde de beschikbare antireumamiddelen het best gegeven kunnen worden als bij iemand reumatoïde artritis wordt vastgesteld. Traditioneel werd begonnen met één medicijn tegelijk ('één voor één' therapie, groep 1). Wie daar niet voldoende op reageert, komt uiteindelijk toe aan infliximab (Remicade, een zogenaamde TNF-blocker), een in 2000 tot 2002 nieuw, maar nu een ingeburgerd nieuw medicijn. Iets 'moderner' was het al om te beginnen met één medicijn, en om andere medicijnen toe te voegen (in plaats van te wisselen) als de reactie onvoldoende was ('opbouw naar combinatie', groep 2). In de derde strategie werd dat eigenlijk omgedraaid: iedereen begon met een combinatie van medicijnen, waaronder prednison, en bij goede reactie werd afgebouwd, zo niet, dan werden andere combinaties geprobeerd ('beginnen met combinatie met prednison', groep 3). De modernste strategie tenslotte, was om meteen te beginnen met een combinatie met Remicade ('beginnen met combinatie met infliximab', groep 4). Deze laatste strategie werd (en wordt) niet vergoed door de verzekeraars van ziektekosten, en werd voor het onderzoek gratis verstrekt door de fabrikant van infliximab.



De gedachte achter deze strategieën was: als je voorzichtig begint met eerst één medicijn, loop je weinig risico op overbehandeling (met mogelijke bijwerkingen en hoge kosten) en Remicade is zó effectief, dat het in een later stadium ook nog wel toegepast kan worden. Als je met een combinatie van medicijnen begint geef je een aantal patiënten misschien een 'te zware' behandeling, ook al bouw je die snel weer af. Maar je hebt dan misschien wèl de kans om het ontstekingsproces van reuma werkelijk tot stilstand te brengen in plaats van later alleen te onderdrukken.

Het onderzoek moest uitwijzen wat de beste strategie was, in termen van de mate van verbetering in de klachten en de kwaliteit van leven van de patiënt, de veiligheid van de behandeling (dus het optreden van bijwerkingen), de mate waarin schade op de botten (zowel gewrichtsschade als botdichtheid) werd voorkomen, en de kosten en baten voor 'de gemeenschap' als geheel. Ook wilden we kijken of we konden voorspellen wie wel of niet zou reageren op de verschillende behandelingen. Dat betekende voor de deelnemers dat heel veel vragenlijsten moesten worden ingevuld, buisjes bloed werden afgenomen en röntgenfoto's werden gemaakt. En er werd veel 'geknepen': iedere 3 maanden werden alle 68 relevante gewrichten onderzocht.

Helemaal nieuw bij de start van het onderzoek, was het toepassen van DAS metingen als middel om bij iedereen de medicijnen net zolang aan te passen tot een lage ziekteactiviteit (DAS 2,4 of lager) was bereikt. De DAS (afkorting voor Disease Activity Score, score voor de mate van ziekteactiviteit) werd daarvoor niet eerder gebruikt, en dat al die reumatologen in de verschillende ziekenhuizen bereid zouden zijn om de behandeling helemaal af te stellen op het bereiken en behouden van een DAS van 2,4 of lager, was ongekend. Het droeg bij aan het succes van BeSt.

Ook nieuw was het afbouwen van medicijnen bij voldoende lage ziekteactiviteit als vast onderdeel van elke strategie. Toen bleek dat dat veel vaker goed ging dan we vooraf hadden durven dromen, is vanaf het 3^e jaar van het onderzoek bovendien de regel ingebouwd dat patiënten die in remissie (geen ziekteactiviteit meetbaar) waren

ook de 'onderhoudsdosis' van de medicijnen moesten afbouwen en staken. Nog niet eerder was dat uitgetoet in een onderzoek bij patiënten met reuma en het heeft enorm veel belangstelling getrokken in binnen- en buitenland dat dit in Nederland gebeurde. En opnieuw met opvallend succes.

We hebben al veel geleerd van de eerste jaren van het onderzoek:

- Beginnen met een combinatie leidt tot snellere verbetering en tot minder schade aan de gewrichten dan beginnen met één medicijn, en het is even veilig.
- Door de medicijnen aan te passen op basis van de DAS, en te streven naar een DAS van 2,4 of lager, lukt het om bij meer mensen de reuma rustig te krijgen dan tot nu toe gedacht, en treedt ook veel minder schade op.
- Meer dan de helft van de patiënten die hun behandeling beginnen met infliximab kunnen daar later weer mee stoppen, en houden toch lage ziekteactiviteit.
- Alle behandelstrategieën zijn in totale kosten ongeveer even duur voor 'de maatschappij als geheel'.

Maar sommige antwoorden riepen weer nieuwe vragen op. Om die te kunnen beantwoorden is BeSt tot 10 jaar verlengd.

Resultaten van het BeSt onderzoek



drs. N.B. Klarenbeek

Deelnemers

Er namen meer vrouwen dan mannen deel aan het onderzoek (67% vrouw). De gemiddelde leeftijd was 54 jaar en de reumaklachten bestonden gemiddeld 23 weken. De reuma was erg actief met een gemiddelde ziekteactiviteit score (DAS) van 4,4 en een hoge HAQ-score. Bij ongeveer 2/3 deel van de patiënten was de reumafactor aantoonbaar in het bloed. Bij 72% van alle patiënten werd al schade op röntgenfoto's van handen en voeten gezien bij start van het onderzoek. De patiëntkarakteristieken in de vier groepen waren vergelijkbaar.

Uitvallers

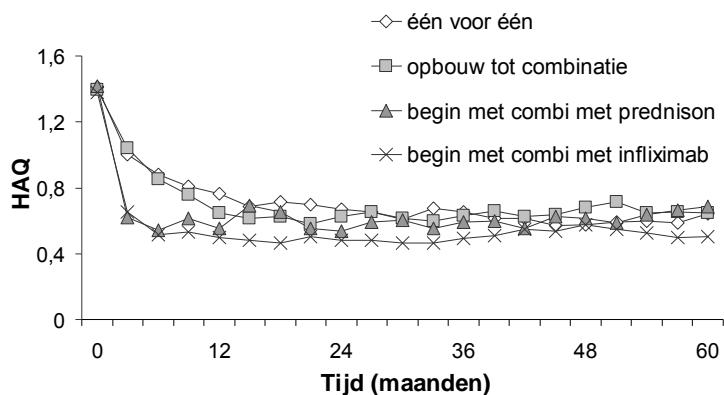
Tijdens de eerste 5 jaar van het onderzoek zijn er 72 van de 508 patiënten gestopt met deelname, de meesten omdat ze het te bezwaarlijk vonden om nog langer aan het onderzoek deel te nemen. In de eerste jaren kwam uitval meer voor in groep 3, en in de laatste jaren meer in groep 2. Mogelijk houdt dit verband met het aantal medicijnen dat tegelijk wordt voorgeschreven: hoe meer pillen, hoe meer uitval.

Verbetering

Na 2 jaar had 79% van alle patiënten het doel van een $DAS \leq 2,4$ gehaald, onafhankelijk van de behandelgroep. Na 5 jaar had 82% een $DAS \leq 2,4$. De gemiddelde DAS was toen 1,7.

Door een vermindering van de ziekteactiviteit konden de patiënten ook beter functioneren in hun dagelijkse activiteiten. Dit wordt

gemeten met de HAQ, de vragenlijst over dagelijks functioneren. Hoe lager de HAQ, hoe beter het dagelijks functioneren.



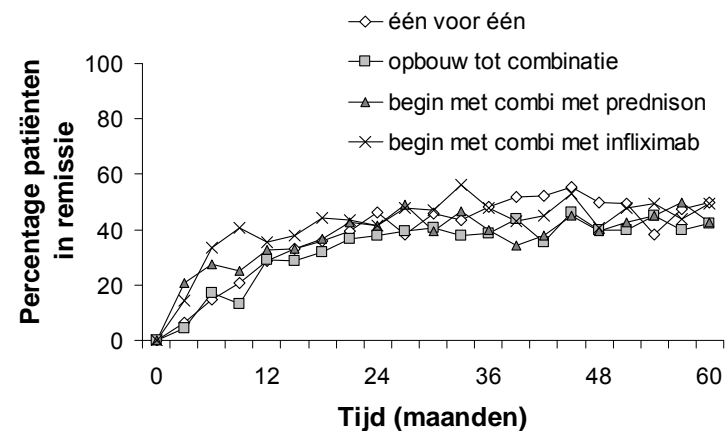
Zoals te zien in de grafiek, verbeterden patiënten in groep 3 en groep 4 eerder. Maar de patiënten in groep 1 en groep 2 haalden in en hadden aan het eind van het eerste jaar vergelijkbare resultaten. Dit was het gevolg van het aanpassen van de medicijnen zolang de DAS niet laag genoeg was: patiënten in groep 3 en groep 4 hoefden niet zo vaak de medicijnen aan te passen (de meesten bouwden juist af), en patiënten in groep 1 en groep 2 moesten vaker de medicijnen ophogen, uitbreiden of veranderen, tot uiteindelijk ook zij een lage DAS bereikten. Dit is in de tabel op de volgende bladzijde toegelicht. Over 5 jaar gemeten hadden patiënten uit groep 4 (begin met combinatie met infliximab) gemiddeld betere resultaten qua dagelijks functioneren dan de andere groepen.

Remissie

Terwijl de medicijnen werden aangepast om een DAS van 2,4 of lager te bereiken, haalden sommige patiënten zelfs een DAS lager dan 1,6. Dit komt overeen met remissie, dat wil zeggen, er is geen ziekteactiviteit te meten bij gewrichts- en bloedonderzoek.

	Eerste behandelstap	Aantal patiënten dat na 5 jaar nog succesvol behandeld wordt met de medicijnen van de eerste behandelstap
Groep 1	methotrexaat	31 van de 126 (25%)
Groep 2	methotrexaat	25 van de 121 (21%)
Groep 3	methotrexaat + sulfasalazine + prednison	60 van de 133 (45%) (42 van de 133 (32%) hebben alleen nog sulfasalazine of zijn zonder medicijnen)
Groep 4	methotrexaat + infliximab	83 van de 128 (65%) (59 van de 128 (46%) hebben alleen nog methotrexaat of zijn zonder medicijnen)

Na 2 jaar was 42% van de patiënten in remissie en na 5 jaar 48%. Dit resultaat is boven verwachting goed en veel beter dan resultaten van eerder gepubliceerde onderzoeken. Het heeft reumatologen over de hele wereld duidelijk gemaakt dat er veel meer verbetering mogelijk is voor patiënten met reumatoïde artritis, als ze de lat maar hoog genoeg leggen en actief hun best blijven doen om, met meten van de ziekteactiviteit en aanpassen van de medicijnen, het doel van lage ziekteactiviteit of zelfs remissie ook echt te halen.



Medicatievrije remissie

Omdat zoveel patiënten remissie hadden bereikt (DAS <1,6) is na 2 jaar besloten het protocol aan te passen zodat het mogelijk werd de reumamedicatie geheel te stoppen als de DAS meer dan een half jaar <1,6 was. Zodra er echter een DAS >1,6 werd gemeten, werd de medicatie direct herstart. Na 5 jaar BeSt gebruikte gemiddeld 1 op de 6 patiënten geen reumamedicatie meer en had niet of nauwelijks klachten. Deze medicatievrije remissie duurde bovendien gemiddeld al 2 jaar. Dit is een nieuw fenomeen, niet eerder gezien bij patiënten bij wie 5 jaar geleden ernstige reuma was vastgesteld! Reumatologen vragen zich nu af of ze al die jaren hun doelen niet te laag hebben gesteld. Met de huidige medicijnen en vooral met DAS-gestuurde aanpassingen van die medicijnen kan veel meer bereikt worden dan tot nu toe mogelijk werd geacht.

Natuurlijk zijn er nog vragen: hoe lang blijven de patiënten in medicatievrije remissie? Treedt er op de röntgenfoto's stiekem toch nog schade op? Zijn sommige patiënten werkelijk genezen? Om die vragen te beantwoorden willen we iedereen blijven controleren volgens de afspraken van het BeSt onderzoek.

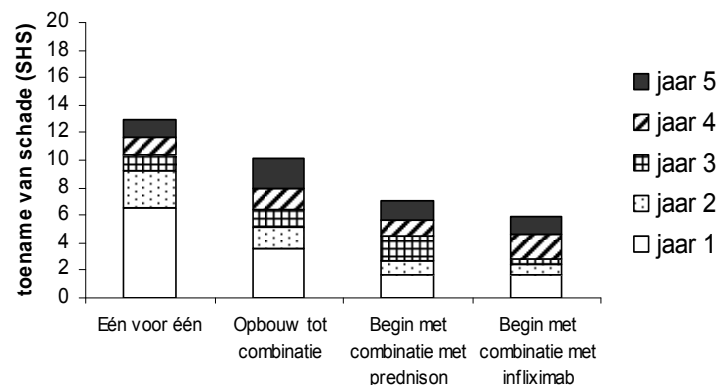
Gewrichtsschade

Vanaf het begin van het onderzoek en daarna ieder jaar zijn er röntgenfoto's van handen en voeten gemaakt. Het opslaan, blinderen (geen patiëntengegevens erop zichtbaar) en beoordelen van deze foto's is een jaarlijks terugkerende reuzenklus. Twee artsen vergelijken de foto's om te kijken of er schade is, en of die schade toeneemt. Daarbij mogen ze niet eens weten wat de eerste en wat de volgende foto's zijn. De afwijkingen zijn vaak héél klein. Dat betekent heel wat uren turen naar de röntgenschermen! De afwijkingen die worden gezien krijgen een score voor ernst: de Sharp-Van der Heijde score (SHS). Schade aan de gewrichten is het gevolg van reumatische ontstekingsactiviteit. Hoe lager de score, hoe beter de reuma onderdrukt is geweest.

In alle jaren was de toename van schade veel lager dan we van tevoren hadden gedacht, vanwege de ernst van de reuma aan het

begin van het onderzoek. Dit komt waarschijnlijk doordat de ontstekingsactiviteit continu laag werd gehouden door elke 3 maanden de DAS te bepalen en zo nodig direct de therapie aan te passen.

De meeste schade trad op in het eerste jaar van behandeling (zie figuur). Dit is niet verwonderlijk, omdat er in het eerste jaar een hogere ziekteactiviteit was met meer ontsteking. De schade in jaar 1 is groter in groep 1 en 2 dan in groep 3 en 4, o.a. doordat de reuma hier later tot rust komt. Ook na 5 jaar hebben de patiënten in groep 1 en 2 meer schade dan patiënten in groep 3 en 4.

*Bijwerkingen*

Internationale regels vragen dat in dit soort onderzoek iedere nadelige gebeurtenis die optreedt tijdens het onderzoek een 'bijwerking' wordt genoemd. Dit is onafhankelijk van een eventueel nadelig effect van de medicijnen die in het onderzoek worden gebruikt. Als iemand van de trap valt, of allergisch reageert op een bijensteek, dan is dat ook een 'bijwerking'. Een 'ernstige bijwerking' is iedere nadelige gebeurtenis tijdens het onderzoek die levensbedreigend is, leidt tot invaliditeit, of noodzakelijk maakt dat iemand in het ziekenhuis wordt opgenomen.

Milde bijwerkingen traden in alle groepen even vaak op. Ook het aantal ernstige bijwerkingen was niet verschillend tussen de groepen. Nadere analyse heeft uitgewezen dat de meeste ernstige

bijwerkingen geen verband hadden met de medicijnen die werden voorgeschreven in het BeSt onderzoek (zie onderstaande tabel).

	Groep 1	Groep 2	Groep 3	Groep 4
Aantal ernstige bijwerkingen	65	54	72	58
Aantal patiënten met ernstige bijwerkingen	42	34	38	38

Conclusie

Over een periode van 5 jaar BeSt kunnen we de volgende conclusies trekken:

- DAS-gestuurd behandelen is zeer effectief en leidt, onafhankelijk van de behandelgroep, tot 48% remissie, tussen de 9 en 19% medicatievrije remissie, een goed dagelijks functioneren (HAQ) en weinig gewrichtsschade.
- Het streven naar een lage ziekteactiviteit is een realistisch doel, misschien is remissie zelfs een realistisch doel.
- Patiënten die gestart zijn met een combinatiebehandeling, ofwel met prednison (groep 3), ofwel met infliximab (groep 4) hadden (in vergelijking met de patiënten in groep 1 en 2):
 - snellere verbetering van het functioneren (HAQ)
 - minder toename van gewrichtsschade (gunstig vroeg effect na 5 jaar nog steeds zichtbaar)
 - minder medicijnwisselingen nodig (meesten konden afbouwen)
 - niet meer bijwerkingen
 Beginnen met een combinatie is dus de beste keus.
- Patiënten uit groep 4 (begin met combi met infliximab) functioneerden gemiddeld gedurende 5 jaar follow-up het beste in vergelijking met de andere groepen.
- Hoewel een groot deel van de patiënten in de studie goed reageert op behandeling, is er helaas ook een minderheid

waarbij de reuma actief blijft en tot klachten en gewrichtsschade leidt. Deze groep zal nader worden bestudeerd.

Toekomst

De komende jaren willen we de volgende vragen beantwoorden:

- blijft het verschil in gewrichtsschade tussen de 4 groepen aanwezig op langere termijn?
- is het mogelijk de toename van gewrichtsschade in alle groepen laag te houden ook als medicatie is afgebouwd of gestopt?
- blijft het dagelijks functioneren stabiel in alle groepen?
- blijft de remissie zonder medicatie langdurig gehandhaafd?
- zijn er verschillen in de kosten van de verschillende behandelingen op lange termijn?
- blijft het aantal (ernstige) bijwerkingen ook op lange termijn gelijk tussen de groepen en zijn er bijwerkingen die pas op lange termijn optreden?
- kunnen we voorspellen wie wel en wie niet goed zal reageren op behandeling, door o.a. naar erfelijke factoren te kijken?
- is het nodig bij iedere controle op de poli bloed te prikken?

Uiteindelijk hopen we dat we met behulp van wetenschappelijk onderzoek naar reuma zover komen dat voor iedereen een passende behandeling mogelijk is. Met de resultaten van de BeSt studie maken we daarin een belangrijke stap voorwaarts.

Functioneren en kwaliteit van leven van reumapatiënten in de BeSt studie



drs. S.M. van der Kooij

De klachten en beschadigingen die kunnen optreden door reuma zorgen ervoor dat patiënten vaak minder goed functioneren in hun dagelijkse bezigheden, en leiden tot een slechtere kwaliteit van leven. Maar als reuma goed behandeld wordt, leidt dit meestal tot een verbetering van functioneren en kwaliteit van leven. Recent is aangetoond dat klachten en beschadigingen beter worden onderdrukt wanneer reuma behandeld wordt op geleide van de ziekteactiviteitsscore (DAS). Welk effect heeft dat op functioneren en kwaliteit van leven?

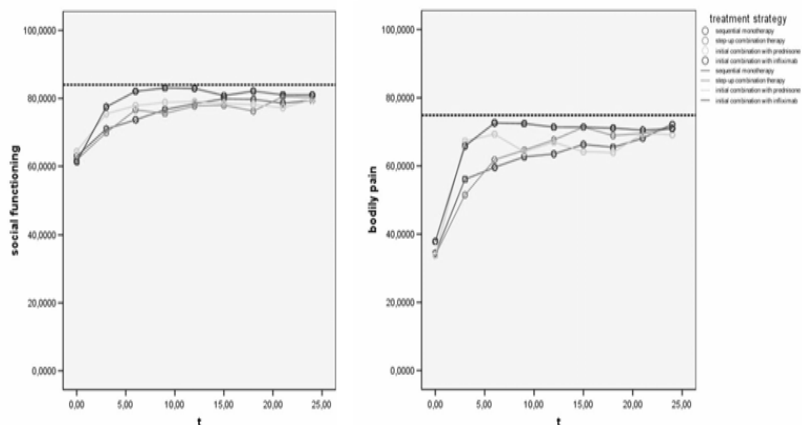
Om dit te kunnen onderzoeken, werd gebruik gemaakt van de antwoorden op de vragenlijsten MACTAR (McMaster Toronto Arthritis Questionnaire) en SF36 (Short-Form 36). De MACTAR vragenlijst werd in het eerste jaar van de studie elke 3 maanden ingevuld door alle patiënten. De vragen bestonden uit enkele algemene vragen over fysiek en sociaal functioneren, maar patiënten werd ook gevraagd de 5 voor henzelf meest belangrijke activiteiten te noemen waarmee ze in het dagelijks leven meer moeite hadden gekregen sinds ze reuma hadden. Deze 5 activiteiten werden gerangschikt naar volgorde van belang, en elke 3 maanden werd er naar verbeteringen in deze activiteiten gevraagd. De SF36 vragenlijst werd gedurende 2 jaar elke 3 maanden afgenomen. Hier werden onder andere vragen gesteld over pijn, vitaliteit, sociaal functioneren, en mentale gezondheidstoestand. Tot slot werd ook gekeken naar de VAS scores, waarop de patiënten iedere 3 maanden op een schaal van 0 tot 10 centimeter aangaven hoeveel pijn ze hadden, hoe actief

ze hun reuma vonden en hoe ze hun globale gezondheidstoestand vonden.

Bij het begin van de studie hadden alle patiënten gelijke beperkingen in functioneren. Patiënten in groep 3 en 4 verbeterden duidelijk sneller in algeheel functioneren dan patiënten in groep 1 en 2. Na 1 jaar echter bleek dat ook de patiënten in groep 1 en 2 zodanig verbeterden, dat er alleen nog een klein verschil in functioneren bestond tussen groep 4 en groep 1 (groep 4 functioneerde beter dan groep 1, de andere groepen waren gelijk). Bezigheden die frequent door de patiënten werden genoemd dat ze er beperkingen in hadden waren onder andere huishoudelijk werk (genoemd door 51% van de patiënten), het uitoefenen van betaald werk of het beroep (genoemd door 21%), en problemen met slapen (genoemd door 44%). Ook deze bezigheden verbeterden over het algemeen sneller in groep 3 en 4 dan in groep 1 en 2, maar de verschillen waren na 1 jaar niet meer significant.

Aan het begin van de behandeling was de kwaliteit van leven van patiënten in de BeSt studie duidelijk lager dan die van gezonde Nederlandse leeftijdsgenoten, vooral betreffende het lichamelijk functioneren en pijnklachten. Alle 4 strategieën bleken te leiden tot een belangrijke verbetering in functioneren en kwaliteit van leven. Het percentage patiënten bijvoorbeeld dat door de reuma problemen rapporteerde met een eindje wandelen was bij het begin van de behandeling gemiddeld 57% en daalde na 2 jaar naar gemiddeld 27%. Het percentage patiënten dat zich meestal of altijd moe voelde daalde van gemiddeld 64% naar gemiddeld 35%. Al na 3 maanden gaven patiënten in alle 4 de groepen relevante verbeteringen van kwaliteit van leven aan, met de grootste verbeteringen in groep 3 en 4. Na 2 jaar behandeling was de mentale kwaliteit van leven (vitaliteit, sociaal functioneren, mentale gezondheid) in alle groepen vergelijkbaar met die van gezonde leeftijdsgenoten. De fysieke kwaliteit van leven (lichamelijk functioneren, pijn, algemene gezondheid) was bijna zo goed als van gezonde leeftijdsgenoten, maar bleef in alle groepen toch iets verminderd. We vonden slechts

kleine verschillen tussen de verschillende behandelgroepen na 2 jaar.



Ook als we naar de VAS scores keken, zagen we een zelfde patroon: patiënten behandeld in groep 3 en 4 verbeterden sneller dan groep 1 en 2, maar de verschillen verdwenen na 2 jaar behandeling. Op een schaal van 0 tot 10 (0=best denkbaar, 10=slechtst denkbaar) werd voor pijn een 5½ gescoord aan het begin van de studie, en een 2½ na 2 jaar. Voor ziekteactiviteit waren deze getallen 6 aan het begin van de studie en 2½ na 2 jaar. In het eerste jaar waren de resultaten in groep 3 en 4 beter dan in groep 1 en 2.

In het algemeen kunnen we concluderen dat ook wat betreft dagelijks functioneren en kwaliteit van leven, patiënten die behandeld werden met een combinatie van geneesmiddelen (groep 3, met prednison, en groep 4, met infliximab) het snelst verbeterden. Dit kan van belang zijn voor de therapietrouw, aangezien deze patiënten snel een positief effect van de behandeling ervaren. De patiënten in groep 1 en 2 verbeteren op den duur even veel, omdat, door DAS gestuurd behandelen, de medicijnen werden aangepast tot de reuma goed was onderdrukt.

Zijpaden van reuma: osteoporose en artrose



drs. M. Güler-Yüksel

Iedere hoofdweg heeft zijpaden. Soms zijn zijpaden irrelevant en brengen ze u op een verkeerd spoor, maar schuwt u ze niet allemaal. Er zijn interessante zijpaden te bewandelen om uw blik te verruimen. Sla 'de zijpaden van reuma: osteoporose en artrose' in en vindt de hoofdweg verrijkt terug!

Osteoporose

De meest kenmerkende verschijnselen van reumatoïde artritis zijn de gewrichtsontstekingen. De langdurige activiteit van allerlei ontstekingscellen en daarbij de aanmaak van ontstekings-eiwitten (zogenaamde 'cytokinen', -bijvoorbeeld TNF, dat geblokkeerd kan worden door Remicade, is een cytokine -) kan resulteren in bot- en kraakbeenschade in het gewricht. Maar ook buiten de ontstoken gewrichten kan bot aangetast worden: dit leidt tot osteoporose.

Osteoporose, soms ook wel botontkalking genoemd, betekent letterlijk 'poreus bot'. Het is een aandoening van het skelet die wordt gekenmerkt door afname in botdichtheid en verstoring van de samenhang van het bot. Hierdoor wordt het bot brozer en is er een hogere kans op botbreuken. De meeste vervelende botbreuken veroorzaakt door osteoporose komen voor in de heupen en ruggenwervels. Deze botbreuken en de genezingen ervan gaan vaak gepaard met veel pijn en kunnen resulteren in maanden niet goed kunnen functioneren en soms zelfs de dood. Het voorkomen van deze botbreuken zou veel ellende kunnen voorkomen.

Uit eerder onderzoek is bekend dat patiënten met langer bestaande reumatoïde artritis 2 keer zo vaak osteoporose hebben als gezonde

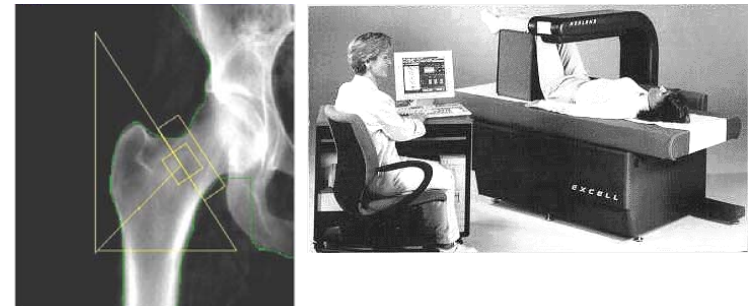
mensen. Hoe dit komt is nog niet helemaal bekend. Bekende risicofactoren voor het ontwikkelen van osteoporose zijn hogere leeftijd, vrouwen in de menopauze, weinig beweging en langdurig gebruik van prednison. Al deze risicofactoren vind je ook bij patiënten met langer bestaande reuma: reuma treft vaker vrouwen dan mannen, treedt vaker op op middelbare leeftijd (en bij langer bestaande reuma zijn dus meer patiënten in de overgang), langer bestaande reuma leidde vroeger tot forse bewegingsbeperkingen en vaak zelfs tot rolstoelafhankelijkheid door de ernstige mate van gewrichtsschade, en omdat veel andere middelen niet of laat werden ingezet kregen reumapatiënten vaak laat, maar langdurig, prednison om hun klachten te verminderen. In het BeSt onderzoek is ervoor gekozen, juist vanwege de kans op bijwerkingen, om prednison slechts kortdurend in te zetten bij het onderdrukken van de reumatische ontstekingen. Daarnaast wordt, zoals geadviseerd door de Vereniging voor Reumatologie, laagdrempelig met medicijnen tegen osteoporose gestart.

Waar we in het kader van osteoporose bij reumapatiënten het minst van af weten is het effect van de ziekte zelf. Het is mogelijk dat de ontstekingscellen of de ontstekingseiwitten via de bloedbaan ook in contact komen met bot elders in het lichaam, bijvoorbeeld in de heup en wervelkolom. Net als in het gewricht zouden deze ontstekingscellen grote botabsorberende cellen ('osteoclasten') kunnen aanzetten tot het aantasten van het bot. Als dat zo is kun je verwachten dat patiënten met veel schade in de gewrichten ook meer osteoporose in de heup en wervelkolom botten hebben.

Osteoporose komt vaak voor bij patiënten met langer bestaande, slecht onderdrukte reuma. Door aanwezigheid van beide aandoeningen worden deze patiënten 'dubbel gepakt': nog meer pijn en schade, nog minder bewegelijkheid. Als reumatische ontstekingen, naast gewrichtsschade, ook verantwoordelijk zijn voor osteoporose, is dat een extra reden om reuma zo vroeg mogelijk effectief te onderdrukken.

De 508 patiënten van het BeSt onderzoek vormen een unieke populatie. Niet eerder was er zo'n grote groep patiënten met ernstige reumatoïde artritis waarmee het, dankzij vroege, strak gecontroleerde en zo nodig aangepaste behandeling, in het algemeen zo goed is gegaan. Door osteoporose in deze populatie te onderzoeken, kunnen we meer te weten komen over de ontstaanswijze van osteoporose bij reumapatiënten, en dan vooral over de relatie tussen ontsteking en osteoporose, zonder last te hebben van factoren zoals bewegingsbeperkingen door vergevorderde ziekte.

De gouden standaard voor het meten van (de mate van) osteoporose is de DEXA-meting. Het DEXA-apparaat meet hoeveel röntgenstralen het bot kan absorberen: hoe lager de botdichtheid is, des te minder stralen het bot absorbeert.



In 14 van de 20 ziekenhuizen die meedoen aan het BeSt onderzoek was het mogelijk om DEXA-metingen van de heup en wervelkolom te verrichten. In totaal hebben we gegevens over osteoporose verzameld van 381 patiënten aan het begin van het onderzoek en van 342 patiënten aan het begin en na 1 jaar behandeling. Zij komen, wat betreft leeftijd, geslacht, duur van klachten, ernst van ontstekingen enzovoorts, goed overeen met de totale groep van 508 patiënten. De gemiddelde leeftijd was 55 jaar, 2 van de 3 patiënten was vrouw en 2 van de 3 vrouwen waren in de menopauze. Verder was bij de patiënten gemiddeld sinds 2 weken de diagnose reuma gesteld. Zij hadden een hoge ziekteactiviteit (DAS=4.4) en 72% van de patiënten had al gewrichtsschade.

Bij het begin van het onderzoek, dus voor de start van de behandeling, had 9% van de patiënten osteoporose in de wervelkolom, 4% had osteoporose in de heup en 11% in de heup en/of wervelkolom. Deze percentages waren vergelijkbaar met de aanwezigheid van osteoporose in verder gezonde leeftijdsgenoten.

Na 1 jaar konden we de effecten van de behandelstrategieën op afname in botdichtheid (botverlies) onderzoeken. Het gemiddelde botverlies was 1.0% in de heup en 0.8% in de wervelkolom. Dit betekent dat de patiënten gemiddeld 1.0% minder botmineralen in de heup hebben 1 jaar na het begin van het onderzoek en 0.8% minder in de wervelkolom. Als we deze getallen vergelijken met de gegevens van een grote controlegroep met gezonde leeftijdsgenoten uit Rotterdam zien we dat reumapatiënten 5 keer meer botverlies hebben in dat eerste jaar van de ziekte dan gezonden.

We zien geen verschil in botverlies in het eerste jaar tussen de 4 behandelgroepen. Het lijkt er dus op dat het negatieve effect van prednison wordt gecompenseerd door het positieve effect van het krachtig onderdrukken van de ontsteking door prednison. Hierdoor ontstaat netto niet meer botverlies dan bij patiënten die geen prednison gebruikten. Hier moet wel bij vermeld worden dat de patiënten uit groep 3 (combinatiegroep met prednison) eerder en vaker medicijnen hebben gekregen om verdere osteoporose en botverlies te voorkomen. Maar als we corrigeerden voor het effect van deze middelen, zagen we nog steeds geen verschillen in botverlies na 1 jaar tussen de 4 groepen.

We hebben ook gekeken welke factoren een verhoogd risico gaven voor het optreden van botverlies in reumapatiënten. De belangrijkste risicofactoren voor veel botverlies na 1 jaar waren de aanwezigheid van gewrichtsschade aan het begin van het onderzoek en toename van gewrichtsschade na 1 jaar. Omdat gewrichtsschade een goede maat is voor de ontstekingsactiviteit op botniveau, suggereren deze resultaten dat botverlies bij reuma het gevolg is van het ontstekingsproces van reuma, en niet (alleen) het gevolg van verminderde bewegelijkheid of andere 'bekende' risicofactoren.

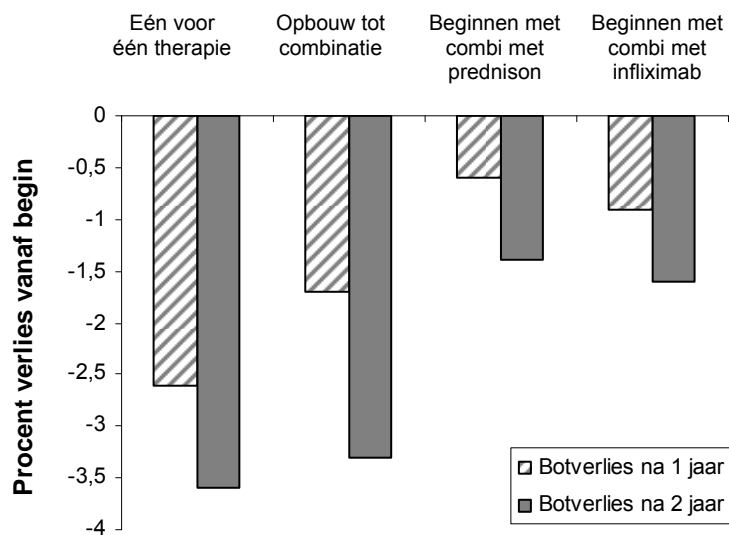
Waarmee er weer een goede reden is om het ontstekingsproces van reuma zo vroeg mogelijk en zo krachtig mogelijk te onderdrukken.

De spiraal van reuma: de ontsteking leidt tot botverlies en leidt tot schade. Schade leidt tot verminderde bewegelijkheid en verminderde bewegelijkheid leidt tot meer botverlies.
De oplossing: zo vroeg mogelijk effectief onderdrukken van de ontstekingsactiviteit voorkomt zowel botverlies als schade.

Osteoporose kan men in principe in alle beenderen ontwikkelen. Zoals vermeld vonden wij een verband tussen botschade in de gewrichten en osteoporose elders in het lichaam. Maar hoe zit het nou met het bot rondom de ontstoken gewrichten, in de handen bijvoorbeeld? Komt er meer osteoporose voor in botten vlakbij de ontstoken gewrichten dan in botten 'verder weg'? Sinds een aantal jaren is een nieuwe techniek op de markt waarmee het mogelijk is om botdichtheid aan vingerkootjes te meten in gewone röntgenfoto's van de handen. Zulke röntgenfoto's zijn jaarlijks gemaakt in het BeSt onderzoek, dus hier lag een mooie kans.

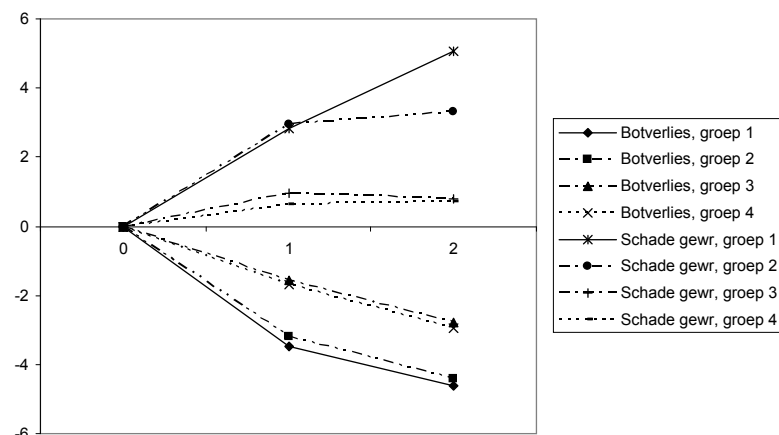
Het botverlies op de verschillende plaatsen in het skelet ('lokaal': in de handen, en 'gegeneraliseerd': verder weg in heupen en wervelkolom) hebben we vergeleken na 1 en 2 jaar. Na 1 jaar vonden we 2 keer zoveel botverlies in de handen als in de heup en wervelkolom. Na 2 jaar was dit zelfs opgelopen tot ruim 3 keer meer botverlies in de handen. In de handen zagen we verschillen in botverlies tussen de 4 behandelgroepen: de groepen waarin patiënten direct startten met een combinatie van middelen met prednison (groep 3) of met infliximab (groep 4) hadden minder botverlies in de handen na 1 en 2 jaar dan patiënten uit groep 1 en 2 die begonnen waren met één middel (methotrexaat) (zie figuur 1). Patiënten die begonnen met een combinatie van middelen hadden sneller verbetering van hun klachten en ontwikkelden minder gewrichtsschade, als gevolg van sneller onderdrukken van de ontsteking. En ze hebben dus ook minder botontkalking in de botjes rond de gewrichten van de hand.

Figuur 1: Botverlies in de handen na 1 en 2 jaar in de 4 behandelgroepen.



Net als met botverlies in de heup en wervelkolom, was ook het botverlies in de handen sterk geassocieerd met schade in de gewrichten (figuur 2), wat weer suggereert dat de ontstekingscellen die de schade in de gewrichten veroorzaken óók verantwoordelijk zijn voor het algehele botverlies elders, ook in de handen. We geloven dat er een zekere tijdlijn zit in het ontstaan van alle soorten botschade in een reumapatiënt: in de zeer vroege fase van de ontstekingsziekte treedt de schade op in de vorm van botschade in de gewrichten en botverlies (osteoporose) in de beenderen rondom de gewrichten. In een latere fase, vooral bij actieve en ongecontroleerde ziekteactiviteit, kan er botverlies elders in het lichaam plaatsvinden en worden intussen de gewrichtsschade en het botverlies rondom de ontstoken gewrichten erger.

Figuur 2: Toename van schade aan de gewrichten (bovenste helft) en botverlies in de handen (onderste helft) na 1 en 2 jaar in de 4 behandelgroepen



Artrose

De meest voorkomende reumatologische aandoening is artrose, ook wel slijtage genoemd. Het gewricht bestaat uit twee botten, elk met een gladde bekleding eromheen, waar ze elkaar raken. Deze 'schokbreker' is het kraakbeen. Bij artrose is het kraakbeen in het gewricht beschadigd of zelfs in zijn geheel verdwenen. De botuiteinden komen dan tegen elkaar te liggen, waardoor de druk op het gewricht groter wordt en als reactie hierop gaat het bot zijn dragende oppervlak verdichten en vergroten. Daarbij worden uitsteeksels, de zogenaamde osteofyten, gevormd, waardoor het gewricht dik en knobbelig wordt. Het bewegen van deze knobbelige, misvormde gewrichten is vaak pijnlijk en soms onmogelijk, waardoor de gewrichten minder gebruikt worden, wat weer extra stijfheid en zwakke spieren veroorzaakt.

Wat de oorzaak van artrose is, is niet helemaal bekend. We weten dat bij sommige vormen van artrose overbelasting en dus type werk, ouderdom en overgewicht een rol spelen. Echter, we vermoeden dat het veel meer is dan dat en dat ontstekingsfactoren een belangrijkere

rol zouden kunnen spelen dan tot nu toe werd aangenomen. Hiermee zou er een overlap met de ontstekingsziekte reuma kunnen zijn. Uit eerdere onderzoeken weten we dat artrose vaak gepaard gaat met meer ontstekingscellen in het bloed. Op de röntgenfoto's van deze patiënten zien we ook wel gewrichtsschade ('erosies') zoals we die bij reuma zien. Echter, in tegenstelling tot reumabehandeling, hebben we heel weinig medicijnen die effectief zijn tegen artrose. We hebben alleen de beschikking tot pijnstillers en milde ontstekingsremmers, die de klachten doen verminderen, maar die de oorzaak van de ziekte niet kunnen wegnemen. Als ons vermoeden klopt en ontsteking een belangrijke risicofactor is voor artrose, dan zouden de krachtige ontstekingsremmers, die in reuma het ziektebeloop drastisch hebben veranderd, ook goed effect kunnen hebben in artrosepatiënten.

In het BeSt onderzoek hebben wij uitgezocht hoeveel reumapatiënten artrose aan de handen hebben, of de reumapatiënten met langdurige en ongecontroleerde ontsteking vaker artrose hebben en of het gebruik van de sterke ontstekingsremmer infliximab ook positief effect heeft op de artrose. Röntgenfoto's van de handen van de reumapatiënten van het BeSt onderzoek zijn beoordeeld op osteofyten aan de vingergewrichten, die kenmerkend zijn voor artrose en niet voorkomen bij reuma.

Bij het begin van het onderzoek bleek dat 4 van de 10 patiënten artrose hadden. Bij de helft van deze patiënten was na 3 jaar de artrose verslechterd en bij de andere helft bleef het stabiel. Eén op de 20 patiënten had eerst geen artrose maar na 3 jaar wel.

Maar heeft de ontstekingsactiviteit van reuma nou invloed op het krijgen van artrose of, in het geval van al bestaande artrose, op toename van artrose? Het antwoord is ja! De patiënten die (ergere) artrose ontwikkelden hadden in de eerste 3 jaar van het onderzoek meer gezwollen gewrichten en meer reumatische gewrichtsschade dan patiënten zonder artrose. Het ontstekingsproces van reuma speelt dus een rol in het ontstaan en verergeren van artrose.

De volgende stap is om te onderzoeken of een sterke reuma-ontstekingsremmer als infliximab een positief effect heeft op artrose.

En ook dit klopt, want mensen die infliximab hebben gehad in de eerste 3 jaar van het BeSt onderzoek krijgen minder vaak artrose en hebben ook minder vaak verergering van hun al bestaande artrose. Dit betekent dat sterke ontstekingsremmers als infliximab mogelijk effectief zijn in het bestrijden van hand artrose!

In aansluiting op deze resultaten is in het LUMC, in samenwerking met ziekenhuizen in België, Oostenrijk en Italië, een onderzoek van start gegaan ('EHOA') waarin het effect van een ander anti-TNF medicijn (Enbrel) getest gaat worden in een grote groep patiënten met ernstige artrose in de handen. Hopelijk is dat het begin van een snelle toename van inzichten en mogelijkheden in de behandeling van artrose, zoals dit in de afgelopen jaren ook gebeurd is voor de behandeling van reumatoïde artritis door het BeSt onderzoek!



Bloeddrukveranderingen in de BeSt studie



drs. N.B. Klarenbeek

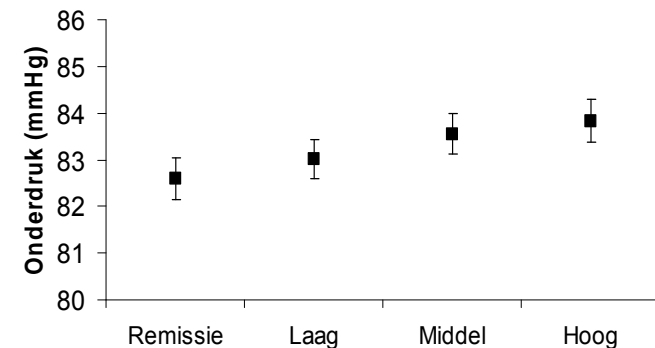
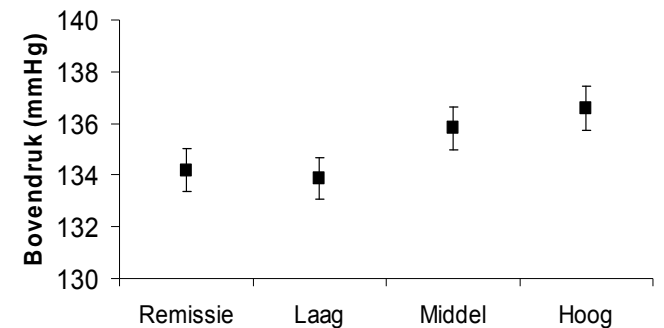
Inleiding

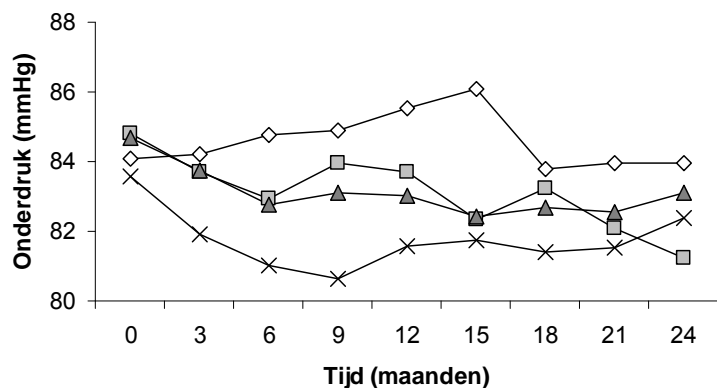
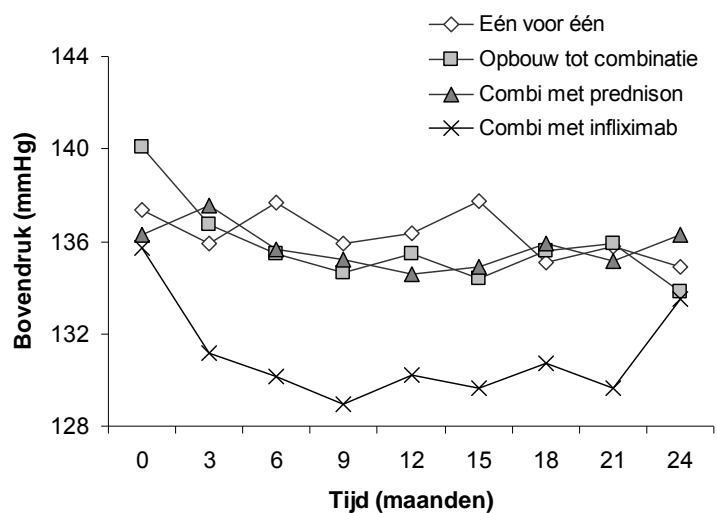
Patiënten met reumatoïde artritis hebben een hogere kans op hart- en vaatziekten in vergelijking met de rest van de bevolking. Dit verhoogde risico heeft verschillende oorzaken. De ontsteking die optreedt bij reuma zorgt voor allerlei veranderingen die het ontstaan van atherosclerose (aderverkalking) kunnen bevorderen, waardoor problemen van hart en bloedvaten kunnen ontstaan. Bovendien zijn er aanwijzingen dat bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals roken, overgewicht en weinig bewegen, vaker voorkomen bij reumapatiënten. Medicatie zoals prednison zou ook het risico op hart- en vaataandoeningen kunnen verhogen of verlagen. Met name zou hoge bloeddruk, ook een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten, vaker optreden. Het effect van infliximab op risicofactoren voor hart- en vaatziekten is in laboratoriumtests nooit duidelijk geworden. Uit de dagelijkse praktijk is er weinig informatie. Omdat in BeSt zowel prednison als infliximab wordt voorgeschreven, hebben we gekeken naar de invloed van de verschillende behandelstrategieën op de bloeddruk en naar het optreden van bijwerkingen betreffende hart en bloedvaten.

Aan het begin van de studie had 1 op de 4 patiënten al problemen met hart en bloedvaten. Onder andere hoge bloeddruk en aanvallen van pijn op de borst werden vaak gemeld. Eén op de 5 patiënten gebruikte hiervoor medicatie. De gemiddelde bloeddruk was aan de

hoge kant (bovendruk 137 mmHg, onderdruk 84 mmHg) en gemiddeld waren de BeSt deelnemers wat te zwaar (body mass index (BMI): 26 kg/m²). Eén op de 3 patiënten rookte.

Tijdens het verloop van de studie bleek dat patiënten met een hogere DAS gemiddeld een hogere bloeddruk hebben dan patiënten met een lagere DAS. In de figuren hieronder staan de bovendruk (systolische druk) en onderdruk (diastolische druk) oplopend van remissie naar hoge ziekteactiviteit.





Invloed van de behandelstrategieën op bloeddruk

In de loop van de behandeling werd bij patiënten in groep 4 (beginnen met combinatie met infliximab) en in mindere mate in groep 2 (opbouw tot combinatie) een bloeddrukdaling gezien (zie figuren hierboven).

De bloeddrukdaling in groep 2 heeft waarschijnlijk te maken met de wat hogere bloeddruk bij aanvang van de studie en het feit dat deze groep wat afviel in gewicht tijdens het onderzoek.

De bloeddrukdaling in groep 4 zou een gunstige 'bijwerking' van infliximab kunnen zijn. In de groepen 1, 2 en 3 zagen we bij patiënten die met infliximab gingen starten ook een bloeddrukdaling. Dit leek zelfs onafhankelijk van de DAS.

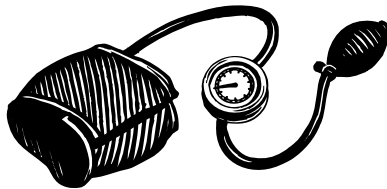
Als je wilt weten of de bloeddrukdalingen een specifiek effect van het gebruik van infliximab zijn, moet je een statistisch model maken. In het model wordt o.a. rekening gehouden met allerlei factoren die van invloed zijn op de bloeddruk, zoals ziekte-activiteit, de 'body mass index' en de bloeddruk bij het begin van het onderzoek, zodat alleen het effect van de medicatie overblijft. We zagen dat na correctie voor deze factoren alleen groep 4 (combi met infliximab) een belangrijke bloeddrukdaling liet zien na 6 en 12 maanden.

Patiënten in groep 3 hadden gedurende de eerste 2 jaar de meeste bijwerkingen van hart en bloedvaten, maar het aantal ernstige bijwerkingen (waar een ziekenhuisopname voor nodig was) was ongeveer gelijk in de 4 groepen.

	Groep 1	Groep 2	Groep 3	Groep 4
% patiënten met bijwerkingen hart en vaten	6	8	18	10
% patiënten met ernstige bijwerkingen hart en vaten	5	3	5	3

Conclusie

Infliximab heeft een gunstig effect op de bloeddruk. Het is voor het eerst dat dit is beschreven of onderzocht. Of dit leidt tot minder hart- en vaatandoeningen op de lange termijn moet worden afgewacht. Dit zou invloed kunnen hebben op het kiezen van de behandeling bij patiënten met beginnende reumatoïde artritis.



Hoe vaak moet de ziekteactiviteit (DAS) worden gemeten?



drs. S.M. van der Kooij

Een veel gebruikte methode om bij patiënten de reuma ziekteactiviteit te meten is de bepaling van de DAS (Disease Activity Score). Deze methode werd ook in de BeSt studie toegepast. Onderzoeksverpleegkundigen, die niet op de hoogte zijn van de behandeling (dit zou hun oordeel anders kunnen beïnvloeden), berekenen de DAS uit een combinatie van het aantal pijnlijke gewrichten en het aantal gezwollen gewrichten, de bloedbezinkingssnelheid en een beoordeling van de algehele gezondheidstoestand door de patiënt zelf op een lijn van 0 tot 10 centimeter (0=best denkbaar, 10=slechtst denkbaar). De DAS kan variëren tussen de 0 en de 10 waarbij een waarde boven de 3,7 staat voor hoge ziekteactiviteit, tussen de 2,4 en 3,7 voor matige ziekteactiviteit, tussen de 1,6 en de 2,4 voor lage ziekteactiviteit en een waarde beneden de 1,6 staat voor remissie, dat wil zeggen geen meetbare ziekteactiviteit.

In verschillende onderzoeken is aangetoond dat vaak meten van de DAS, gericht op een voorafgesteld doel om de DAS 2,4 of lager te krijgen, met daaropvolgend aanpassingen van de behandeling (hogere dosis medicijnen of andere medicijnen), leidt tot betere onderdrukking van het ziekteproces. In de praktijk zien veel reumatologen er tegenop om de DAS voor alle patiënten te gaan gebruiken, omdat ze bang zijn dat het teveel tijd kost.

In het BeSt onderzoek wordt de DAS elke 3 maanden gemeten, ongeacht de vorige uitslag. Dankzij een subsidie van de overheid, met extra geld van de fabrikant van infliximab, was er geld om alle DASsen door onderzoeksverpleegkundigen te laten berekenen. Hoe

zou dat in de dagelijkse praktijk kunnen gaan? Het is nog onduidelijk hoe vaak de ziekteactiviteit gemeten zou moeten worden, als reumapatiënten eenmaal een DAS onder de 2,4 of zelfs onder de 1,6 hebben. Wellicht hoeft de DAS dan niet meer zo vaak gemeten te worden, wat tijd en dus kosten zou besparen op de polikliniek. Gebruikmakend van de resultaten van het BeSt onderzoek hebben we deze vraag proberen te beantwoorden.

In de eerste 2 jaar van het onderzoek werd bij 445 van de 508 patiënten minstens 8 van de 9 keer de DAS gemeten; dat zijn in totaal 3963 DAS metingen. Vijfennegentig procent van de patiënten haalde ooit een DAS van 2,4 of lager. Na de eerste lage DAS had 69 tot 79% van de patiënten in groep 1 tot 4 drie maanden later weer een DAS van 2,4 of lager. Na 2 keer een DAS van 2,4 of lager, was de kans op een derde keer een lage DAS nog hoger: 75 tot 90% van de patiënten in groep 1 tot 4 haalde dat de derde keer op rij. Gemiddeld duurde een periode van aaneenvolgend lage ziekteactiviteit 12 maanden in groep 1, 2 en 3 en 18 maanden in groep 4. Vrouwen, patiënten die bij het begin van de studie een hoge ziekteactiviteit hadden en patiënten met een hoge HAQ (dus slecht dagelijks functioneren) bij begin van de studie hadden de meeste kans op een opvlamming van ziekteactiviteit nadat de DAS wel een keer 2,4 of lager was geweest. Opmerkelijk genoeg was ook na een opvlamming van ziekteactiviteit en daarop volgende medicijnaanpassing na één keer een DAS van 2,4 of lager de kans weer groot dat de volgende keer de ziekteactiviteit opnieuw laag zou zijn.

Eenenzeventig procent van de patiënten (geen verschillen tussen de 4 groepen) haalde ooit een DAS onder de 1,6 (remissie). Na de eerste keer remissie had 84 tot 91% van de patiënten in groep 1 tot 4 drie maanden later een DAS onder de 2,4. Als de DAS 2 keer onder de 1,6 was geweest, was de kans op een volgende DAS onder de 2,4 gestegen tot 97%. Gemiddeld duurde een periode van aaneenvolgende remissie 6 maanden in alle groepen.

Deze resultaten suggereren dat in de dagelijkse praktijk de volgende afspraak wat later kan (bijvoorbeeld na 6 maanden) zodra één of

twee keer lage ziekteactiviteit of remissie is bereikt. Uiteraard moet de patiënt weten dat hij of zij contact op moet nemen als de klachten toenemen, zodat de DAS gemeten kan worden en de medicijnen zo nodig aangepast kunnen worden.



Wanneer infliximab inzetten in de behandeling van reuma: vroeg voor iedereen, of laat voor een select gezelschap?



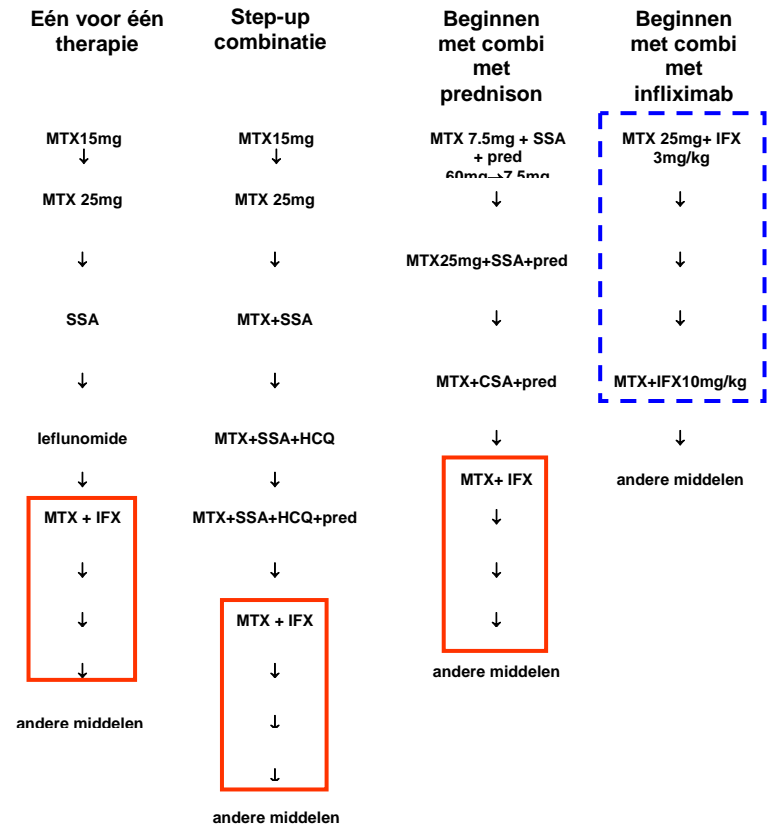
drs. S.M. van der Kooij

De introductie van tumor necrosis factor (TNF) blokkers, zoals bijvoorbeeld infliximab (Remicade) leidde eind jaren negentig tot een revolutie binnen de reumabehandeling. Veel patiënten die niet goed reageerden op ‘traditionele’ antireumamiddelen, hadden veel baat bij behandeling met deze nieuwe medicijnen. Vooral vanwege de kosten worden TNF-blokkers in Nederland, net als in de meeste landen, slechts vergoed nadat minstens 2 traditionele antireumamiddelen, waaronder methotrexaat (MTX), onvoldoende werkzaam zijn gebleken.

Het is nu de vraag of TNF blokkers niet nog effectiever zouden kunnen zijn, als ze juist bij alle patiënten vroeg in het beloop van de ziekte zouden worden ingezet, in plaats van ze te bewaren voor de patiënten die geen baat hebben bij andere medicijnen.

Om die vraag te beantwoorden is in de BeSt studie gekeken naar patiënten die MTX en infliximab (Remicade) als eerste behandeling kregen (117 patiënten in groep 4), en deze groep vergeleken met patiënten aan wie MTX en infliximab pas werd voorgeschreven als andere geneesmiddelen gefaald hadden. Dit waren 67 patiënten uit groep 1, 2 en 3 die door opeenvolgende stappen in de behandeling te zetten uiteindelijk (na gemiddeld 13 maanden behandeling met minstens 3 andere medicijnen) overgingen op behandeling met MTX en infliximab. Omdat deze laatste groep waarschijnlijk een selectie is van patiënten met een ernstiger vorm van reuma (want daarom reageerden ze misschien niet voldoende op de eerste medicijnen), hebben we hiervoor gecorrigeerd door middel van een statistische

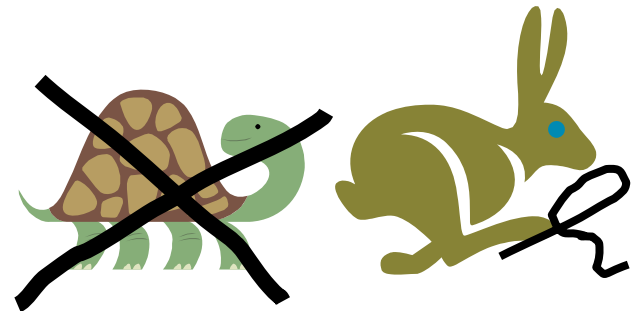
‘verrekeningsmethode’. Grofweg werd hiermee bereikt dat de verschillen in ‘ernst’ van de reuma aan het begin van de behandeling werden ‘uitgesmeerd’, vereffend, over alle patiënten, zodat deze verschillen geen invloed meer hadden op de berekeningen van het effect van de behandeling met infliximab.



Figuur: behandelstappen in de verschillende strategieën van BeSt. In de vakjes de late infliximab-starters in groep 1, 2 en 3 en de vroege infliximab-starters in groep 4 (gestippeld). We hebben patiënten die als eerste behandeling met infliximab begonnen (vroege groep), en degenen die na onvoldoende reactie op

andere middelen na ongeveer 1 jaar begonnen met MTX en infliximab (late groep) gedurende 3 jaar gevolgd vanaf het begin van de BeSt studie. De uitkomsten waar we in geïnteresseerd waren, waren het dagelijks functioneren (HAQ vragenlijst elke 3 maanden), de radiologische schade die zich ontwikkelde op foto's van handen en voeten, en het percentage patiënten dat de infliximab kon afbouwen en vervolgens kon stoppen in beide groepen. Het was in de BeSt studie namelijk mogelijk dat patiënten die langdurig lage ziekteactiviteit hadden, uiteindelijk met infliximab konden stoppen en alleen nog doorgingen met MTX in een onderhoudsdosis. In de dagelijkse praktijk (alleen 'late' behandeling) is dit ongebruikelijk, juist omdat beschreven is dat de reuma in zo'n geval vaak weer opvlamt. De uitkomsten lieten zien dat de vroege groep meer verbeterde in functioneren dan de late groep, dat wil zeggen, de late groep ging ook beter functioneren, maar haalde niet het niveau van de vroege groep. Zelfs in het eerste jaar kan door ineffectieve behandeling dus al een functieverlies optreden dat later niet meer te corrigeren is. Ook trad in de vroege infliximab-groep minder vaak gewrichtsschade op: na 3 jaar had een kwart van de patiënten in de vroege groep toename van gewrichtsschade, tegenover de helft van de patiënten in de late groep. Bovendien kon in de vroege groep 56% van de patiënten infliximab blijvend stoppen vanwege een goede klinische respons, tegenover slechts 29% van de patiënten in de late groep. Voor een deel kan dat verklaard worden omdat in de vroege groep ook patiënten zaten die op methotrexaat alleen ook goed zouden hebben gereageerd, voor een deel heeft de vroege infliximab misschien geleid tot remming van het ziekteproces zodat infliximab kon worden gestopt zonder dat de ziekte weer opvlamt. Omdat in de dagelijkse praktijk patiënten nu laat starten met anti-TNF en daarmee langer door moeten gaan, is te verwachten dat dit op den duur leidt tot hoge kosten voor de gezondheidszorg, en ook tot een hoger risico op bijwerkingen door anti-TNF (patiënten zijn mogelijk verhoogd kwetsbaar voor infecties). Aan de andere kant zouden kosten en gezondheidsrisico's beperkt kunnen worden als meer patiënten vroeg, maar tijdelijk, behandeld worden met anti-TNF.

Binnen de mogelijkheden die nu bestaan om anti-TNF vergoed te krijgen lijkt het in elk geval van groot belang om goed en vaak te meten of de medicijnen waarmee wordt begonnen voldoende effect hebben en snel over te gaan naar effectievere medicijnen en naar anti-TNF zodra dat mogelijk is.



Blik op de toekomst



dr C.F. Allaart

En daar zijn we dan, in 2008: we kunnen met tevredenheid en ook met trots terugkijken op een periode die in het teken stond van het opzetten, en daarna op de rails houden, van een onderzoek dat baanbrekend is gebleken in de reumatologische wereld. Iedere patiënt heeft zich ingezet om het protocol te volgen en de gegevens te leveren waarmee we hebben aangetoond wat de meesten van u aan den lijve hebben ondervonden: reuma behandelen kan veel beter dan we ooit hadden gedacht! Met de huidige medicijnen, mits ingezet met als doel om de ontstekingen maximaal te onderdrukken, hoeft reuma niet die chronische ziekte te zijn waardoor onvermijdelijk schade ontstaat en waarbij als de diagnose wordt gesteld de rolstoel bij wijze van spreken al staat te wachten. In tegendeel, als reuma vroeg en voortvarend wordt aangepakt is het een ziekte die onderdrukt kan worden tot er geen ontstekingsactiviteit meer meetbaar is. Waarbij zelfs alle medicijnen gestopt kunnen worden. Waar dus mogelijk van genezing sprake kan zijn.

Deze boodschap stuurt u, via ons, de wereld in. Wetenschappelijke congressen, werkbezoeken aan reumatologen in binnen- en buitenland, krantenberichten, zelfs Hart van Nederland zijn ingezet om te vertellen dat er meer mogelijk is, en meer gedaan moet worden voor patiënten met reumatoïde artritis.

Het belangrijkste aandachtspunt op dit moment is het aanmoedigen van reumatologen om hun patiënten 'DAS-gestuurd' te gaan behandelen. Dat betekent dat bij iedere controle een DAS berekend moet worden, en dat de medicijnen in vlot tempo aangepast moeten worden zolang een tevoren vastgesteld doel (bijvoorbeeld DAS lager dan 2,4) nog niet is gehaald. Veel reumatologen doen dit al, maar

nog niet iedereen. DAS-gestuurd behandelen vergt een andere manier van spreekuur-doen, en een DAS berekenen kost tijd. Gelukkig komen er steeds meer oplossingen (inzet van praktijkverpleegkundigen, METEOR online computerprogramma) waardoor DAS-gestuurd behandelen makkelijker wordt voor de reumatologen. Vanuit het LUMC wordt hier onder andere aandacht aan besteed door hulp bij het gebruiken van het METEOR programma, waar wij al ervaring mee hebben.

Het tweede aandachtspunt is het gebruik van combinaties van medicijnen als eerste behandelstap na het vaststellen van de diagnose. Anti-TNF is niet beschikbaar als eerste behandelstap, vanwege de hoge kosten, maar wel voor wie gefaald heeft op minstens 2 middelen waaronder methotrexaat. Beginnen met een dergelijke combinatie ligt dus voor de hand en biedt de beste kans om, bij onvoldoende reactie, snel naar meer effectieve anti-TNF therapie over te gaan. Als daar zo vroeg mogelijk mee wordt begonnen is er ook weer een goede kans dat anti-TNF kan worden afgebouwd en gestopt, zonder dat de reuma opvlamt.

Het derde aandachtspunt is het vroeg stellen van de diagnose. Alle onderzoeken wijzen erop dat de resultaten van de behandeling het beste zijn als de meest effectieve medicijnen zo vroeg mogelijk worden gegeven. Misschien zo vroeg, dat er alleen nog maar een *verdenking* op reuma is. Inmiddels is in de meeste ziekenhuizen die aan het BeSt onderzoek meedoen een vervolgonderzoek gestart die dit onderwerp aanpakt: IMPROVED ('induction therapy with methotrexate and prednisone in rheumatoid or very early disease') kijkt of reuma te voorkomen is, of te genezen is, door een ontsteking in één gewricht al met combinatietherapie met methotrexaat en prednison te behandelen. En als na 4 maanden de ontsteking niet weg is, wordt geloot voor ofwel uitbreiden van de medicijnen naar een combinatie van 'alles' aan 'gewone' middelen (methotrexaat en salazopyrine en Plaquenil en prednison) ofwel overgaan naar methotrexaat en anti-TNF. Bijna 200 patiënten doen al aan het onderzoek mee. De eerste resultaten worden in 2010 verwacht.

En hoe gaat het verder met BeSt? Verder! Het onderzoek is verlengd tot 10 jaar. Voor een ziekte die sinds mensenheugenis als 'chronisch' bekend staat, is het belangrijk dat het effect van een vernieuwende behandeling zoals BeSt langdurig wordt geobserveerd. Hoe lang kunnen de patiënten die nu zijn gestopt met al hun medicijnen dit volhouden? Hoeveel krijgen een terugval? Hoeveel krijgen geen terugval maar ontwikkelen op de röntgenfoto's toch nog schade? Hoe beïnvloedt die schade hun dagelijks functioneren? (De meeste schade is te klein om last te geven.) Treden er nog late complicaties op, van reuma of van de behandeling? Hoe ontwikkelt zich slijtage, eventuele schade aan grote gewrichten, osteoporose? Hoe vaak treden botbreuken op, hoe vaak zijn kunstgewrichtoperaties nodig, zijn er veel hart- en vaatziekten (in het verleden een complicatie van reuma)? Hoe staat het met de kosten op lange termijn? Was de vroege behandeling met anti-TNF een goede investering in de toekomst?

Alles draait om tijd. We zijn, met BeSt, onze tijd vooruit. We hebben nu de tijd mee. We blijven bij de tijd. En we nemen de tijd. Om nieuwe vragen te beantwoorden. Om reumabehandeling verder te verbeteren. Om voor alle patiënten betere tijden aan te laten breken. Wij geven daarvoor onze tijd. En we vragen van u opnieuw uw tijd, want het draait allemaal om u. U bent **the BeSt**.



Medewerkers BeSt

Onderzoekers:

mw. dr Y.P.M. Goekoop-Ruiterman
 mw. dr J.K. de Vries-Bouwstra
 drs. S.M. van der Kooij
 drs. A.E. van der Bijl
 mw. drs. J.A.M. Wessels
 mw. drs. M. Güler-Yüksel
 mw. drs. N.B. Klarenbeek
 mw. drs. K. Visser
 dr W.B. van der Hout

arts/onderzoeker
 arts/onderzoeker
 arts/onderzoeker
 reumatoloog/onderzoeker
 apotheker/onderzoeker
 arts/onderzoeker
 arts/onderzoeker
 arts/onderzoeker
 medisch beslistkundige

Begeleiders/coördinatoren:

mw. dr C.F. Allaart

prof. dr F.C. Breedveld
 prof. dr B.A.C. Dijkmans
 prof. dr T.W.J. Huizinga
 dr P.S.J.M. Kerstens

internist/reumatoloog,
 studietoördinator
 reumatoloog LUMC
 reumatoloog VUMC
 reumatoloog LUMC
 reumatoloog,
 studietoördinator
 Amsterdam
 reumatoloog VUMC
 reumatoloog Erasmus MC,
 Rotterdam
 reumatoloog St Franciscus
 Gasthuis, Rotterdam

prof. dr W. Lems
 mw. prof. dr J.M.W. Hazes

mw. dr D. van Zeven

Samenwerkende en adviserende onderzoekers/onderzoeksgroepen:

prof. dr A. Cats
 prof. dr R. de Vries
 prof. dr J. te Koppele
 mw. prof. dr D.M.F.M. van der Heijde
 mw. dr A. Boonen

reumatoloog, safety board
 immunohematoloog LUMC
 bioloog TNO Leiden
 reumatoloog LUMC
 reumatoloog UMC
 Maastricht
 reumatoloog LUMC
 reumatoloog LUMC
 reumatoloog LUMC
 immunoloog LUMC
 medisch statisticus LUMC
 medisch statisticus AMC,
 Amsterdam

mw. dr A.H.M. van der Helm-van Mil
 mw. dr Z. de Jong
 mw. dr G. Kloppenburg
 dr R. Toes
 mw. dr S. Le Cessie
 prof. dr A. Zwinderman

Onderzoeksverpleegkundigen:

Ria Aartsen	Annelies Maas
Debbie Groenewegen	Ariënne Molenaar
Heleen Haasnoot	Martha Mosselman
Bram Hamelink	Nel Olsthoorn
Ingeborg Henkes	Raymonda Scheffer
Marjolein den Heyer	Bernadette van Schie
Houkje Hofman	Els Schrama
Marian Janson	Tania Sutter
Joan Jasperse	Elleke Verkerke
Simone Joziassie	Annemiek Versluys
Margret Louwen	Bonita van Vliet
Veronique van der Lugt	Sonja de Weert
	Elleke de Wit

Datamanagement en -invoer: Studenten data-invoer:

Jozé Krol-van Berkel	Bente de Kok
Hughine van Dooren	Marlies Penning
Joyce Kuijper	Dareia Roos
Annemarie de Mare	David Vroege
Hanny Ravensbergen	Sarah Woltz

Laboratoriummedewerkers Reuma Research Laboratorium LUMC.

Deelnemende reumatologen van de Stichting Toegepast Reuma Onderzoek/Foundation for Applied Rheumatology Research:

W.M. de Beus, MCH, locatie St. Antoniushove, Leidschendam
 dr C. Bijkerk, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft
 mw. dr M.H.W. de Bois, MCH, locatie Westeinde, 's-Gravenhage
 H.D. Boom, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp
 dr G. Collée, MCH, locatie St. Antoniushove, Leidschendam
 J.A.P.M. Ewals, HAGA Ziekenhuis, locatie Rode Kruis, 's-Gravenhage
 A.H. Gerards, Vlietland Ziekenhuis, Schiedam
 R.J. Goekoop, HAGA Ziekenhuis, locatie Leyenburg, 's-Gravenhage
 dr B. Grillet, Ziekenhuis Zeeuws-Vlaanderen, Terneuzen
 J.H.L.M. van Groenendaal, St. Franciscus Ziekenhuis, Roosendaal
 K.H. Han, Medisch Centrum Rijnmond locatie Clara, Rotterdam
 H.M.J. Hulsmans, HAGA Ziekenhuis, locatie Leyenburg, 's-Gravenhage
 M.H. de Jager, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht
 mw. J.M. de Jonge-Bok, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda

dr M.V. van Krugten, Ziekenhuis Walcheren, Vlissingen
 mw. dr A. Linssen, Kennemer Gasthuis, locatie DEO, Haarlem
 dr P.A.H.M. van der Lubbe, Vlietland Ziekenhuis, Schiedam
 mw. M.F. van Lieshout-Zuidema, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp
 dr C. Mallée, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp
 mw. dr E.T.H. Molenaar, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda
 dr H.C. van Paassen, St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam
 dr A.J. Peeters, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft
 dr H.K. Ronday, HAGA Ziekenhuis, locatie Leyenburg, 's-Gravenhage
 dr D. van Schaardenburg, Jan van Breemen Instituut, Amsterdam
 mw. A.A. Schouffoer, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda
 P.E.H. Seys, Franciscus Ziekenhuis, Roosendaal
 P.B.J. de Sonnaville, Oosterscheldeziekenhuis, Goes
 mw. I. Speyer, Ziekenhuis Bronovo, 's-Gravenhage
 mw. K.S.S. Steen-Kalpoel, Kennemer Gasthuis, Haarlem
 mw. G.M. Steup-Beekman, Ziekenhuis Bronovo, 's-Gravenhage
 J.Ph.Terwiel, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp
 dr A.E. Voskuyl, VU Medisch Centrum, Amsterdam
 mw. dr M.J. Westedt, Ziekenhuis Bronovo, 's-Gravenhage
 mw. dr S. ten Wolde, Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp
 mw. dr D. van Zeben, St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam

en andere reumatologen en reumatologen-in-opleiding in bovenstaande ziekenhuizen die BeSt-patiënten hebben behandeld en gecontroleerd.

Poli-secretarissen in bovenstaande ziekenhuizen.

Ziekenhuisapothekers in bovenstaande ziekenhuizen.

Verpleegkundigen van prikposten en Remicade-afdelingen, laboratoriummedewerkers, röntgenlaboranten, radiologen, en medewerkers röntgenarchief in bovenstaande ziekenhuizen.

Financiële ondersteuning kwam van een onderzoekssubsidie van CVZ, het College voor Zorgverzekeringen. Aanvullende financiële ondersteuning kwam van Centocor BV en van Schering-Plough BV, welke laatste ook de organisatie van de patiënten-infodag en productie van dit boekje mogelijk maakten.

Opnieuw speciale dank aan alle 508 patiënten die hebben deelgenomen aan BeSt, en aan alle mensen die deze patiënten hebben gesteund om aan het onderzoek mee te kunnen doen.

**IEDEREEN HEEL ERG BEDANKT
VOOR DE AANHOUDENDE
STEUN EN MEDEWERKING.**



Namens het hele BeSt team:

Renée Allaart

Melek Güler-Yüksel

Sjoerd van der Kooij

Naomi Klarenbeek