



Reumatologie, therapie vandaag en de uitdagingen van morgen

dr. Louis Van Praet // dienst Reumatologie, campus Sint-Jan

Voor de meest frequent voorkomende reumatologische aandoeningen kunnen nieuwe therapieën de komende jaren wellicht weinig meerwaarde bieden ten opzichte van de bestaande behandelopties. Uit betere verwijsprotocollen en behandelingsstrategieën opzetten en de ontwikkeling van nieuwe biomarkers valt wel voordeel te halen.

Therapie vandaag

De afgelopen 20 jaar kende de behandeling van de drie meest frequent voorkomende reumatologische aandoeningen, reumatoïde artritis (RA), psoriasisartritis (PsA) en spondylartropathie (SpA), een ware vlucht voorwaarts. Anno 2022 beschikken reumatologen naast de conventionele synthetische (cs) DMARD's (*disease modifying anti-rheumatic drugs*) zoals methotrexaat, leflunomide, salazopyrine en hydroxychloroquine ook over een uitgebreid arsenaal aan biologische (b) en gerichte synthetische (ts) DMARD's.

Deze bestaan uit inhibitoren van TNF-alfa, IL-6, CD20, CD80, IL-12/23, IL-17, IL-23, PDE-4 en JAK. Door deze behandelingen is de reumatoloog vaak in staat om, bij patiënten die zich in een vroeg ziektestadium aanmelden, een snelle en langdurige remissie te induceren.

De komende jaren valt voor deze drie indicaties nog weinig meerwaarde van nieuwe therapieën te verwachten. Veel grotere voordelen zijn te halen uit het opzetten van betere verwijsprotocollen, betere behandelingsstrategieën en de ontwikkeling van nieuwe biomarkers.

Betere verwijsprotocollen

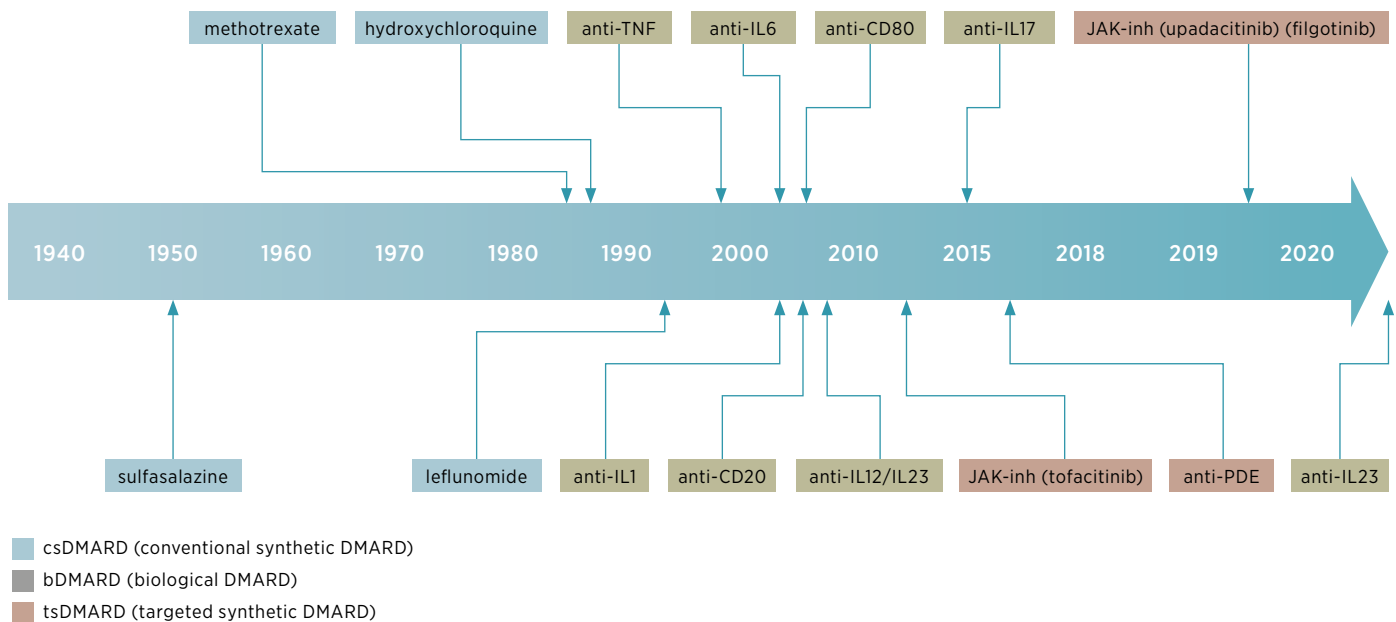
Aan de start van therapie gaat correcte diagnosestelling en het in kaart brengen van de uitgebreidheid van de ziekte vooraf. Een reumatoïde artritis kan overlap vertonen met bijvoorbeeld PMR (polymyalgia rheumatica) of een CTD (*connective tissue disease*) zoals systeemlupus erythematosus (SLE) of Sjögren-syndroom (SjS). Bij psoriasisartritis of spondylartropathie

kan er sprake zijn van oog-, darm-, huid-, gewrichts-, pees- of axiale aantasting. Voor de evaluatie hiervan wordt de patiënt best zo snel mogelijk verwezen naar een gespecialiseerd centrum, bij voorkeur voor de opstart van elke vorm van behandeling.

In de praktijk worden patiënten helaas vaak geëvalueerd na gebruik van bijvoorbeeld perorale of intra-articulaire corticoiden. Naast de bijwerkingen van deze behandeling leidt dit vaak tot een moeizame diagnostiek en tragere opstart van een correcte behandeling. Bovendien verliezen patiënten hierdoor de mogelijkheid tot inclusie in een interessante klinische studie. Deze studies leiden niet enkel tot nieuwe wetenschappelijke inzichten, maar geven patiënten ook in een vroeg stadium van hun ziekte toegang tot een geavanceerde behandeling met hoge kans op snelle ziektecontrole. Via reguliere terugbetaling dient men voor de opstart van een biologische of gerichte synthetische DMARD minimaal 3 of 6 maand behandeling met NSAID

◀ Het reumatologenteam v.l.n.r.: dr. Louis Van Praet, dr. Isabelle Peene, dr. Yves Piette. Het team werd recent versterkt met een vierde stafid: dr. Sam Beeckman (rechts onderaan).

Ontwikkeling van medicatie voor de behandeling van RA, PsA en SpA



(non-steroidal anti-inflammatory drugs) of csDMARD achter de rug te hebben. De reumatologen zijn zich ervan bewust dat de wachttijden voor een eerste consultatie op de dienst soms tot verschillende weken of maanden kunnen oplopen. Om snelle verwijzing mogelijk te maken, beschikt elke arts over zogenaamde 'urgentieplaatsen'. Hierdoor is het mogelijk om, na telefonisch overleg met de huisarts of andere verwijzer, een nazicht binnen de 72 uur aan te bieden. Om lange telefonische wachttijden voor verwijzers te vermijden, beschikt de dienst naast het klassieke telefoonnummer (050 45 29 00) ook over een nummer voor artsen (050 45 29 97). Tot slot wordt er gewerkt aan een verdere uitbouw van de dienst. Zo genieten de reumatologen momenteel de hulp van twee arts-specialisten in opleiding en komt er versterking van het team met een nieuwe reumatoloog en extra reumaverpleegkundigen.

BETERE BEHANDELINGSSTRATEGIEËN

De huidige behandeling van een RA, SpA of PsA bestaat uit een 'step-up'-strategie. In de praktijk volgt op de diagnosestelling en het in kaart brengen

van de uitgebreidheid de opstart van een csDMARD in geval van RA of PsA of een NSAID in geval van SpA. Gezien het effect van een csDMARD pas na enkele weken of maanden optreedt, is het soms nodig om een korte kuur met perorale of intra-articulaire corticoïden te associëren. Als na 3 à 6 maanden behandeling de therapie niet succesvol blijkt, is het binnen de huidige terugbetalingsmodaliteiten mogelijk om naar een duurdere bDMARD of tsDMARD om te schakelen.

Recente inzichten tonen aan dat snelle inductie van remissie bij patiënten met een seronegatieve reumatoïde artritis of perifere spondylartropathie belangrijke voordelen heeft. Indien deze aandoeningen snel onder controle raken, blijkt het mogelijk om de behandeling na enkele maanden of jaren te staken. Een significant aantal patiënten blijft nadien in een zogenaamde *DMARD-free sustained remission*. Helaas blijkt deze aanpak niet succesvol bij patiënten met een anti-CCP-positieve reumatoïde artritis of een HLA-B27-positieve axiale spondylartropathie. Patiënten met deze aandoeningen hervallen quasi allemaal na onderbreking

van de behandeling.¹ Ook voor deze aandoeningen blijft het evenwel belangrijk om een snelle ziektecontrole te bereiken. Dat voorkomt blijvende gewrichtsschade door erosies of ankylose, er zijn hierdoor minder nociceptieve langetermijneffecten van pijn en de kans op succesvolle jobhervatting is hoger. Deze bevindingen stellen de huidige 'step-up'-aanpak in vraag en pleiten voor een aanpassing naar een 'step-down'- of 'hit-hard-early'-aanpak. Hierbij wordt na diagnose onmiddellijk met bijvoorbeeld een biologische DMARD gestart en na enkele maanden gestopt of afgebouwd naar een csDMARD. Op campus Sint-Jan lopen momenteel twee studies die de effectiviteit van deze aanpak evalueren: de CareRA 2020-trial bij patiënten met reumatoïde artritis in samenwerking met het UZ Leuven en de SPARTACUS-trial bij patiënten met een perifere spondylartropathie in samenwerking met het UZ Gent. Zoals eerder aangehaald zijn voor deze studies snelle verwijzingen, bij voorkeur zonder toediening van perorale of intra-articulaire corticoïden, essentieel.

Werkzaamheid van de verschillende klassen bDMARDs en tsDMARDs

AANDOENING	anti-TNF	anti-IL6	anti-CD80	anti-CD20	anti-IL12/IL23	anti-IL23	anti-IL17	JAK inh.	PDE-4 inh.
Psoriasisartritis	Goedgekeurd		Goedgekeurd		Goedgekeurd				Goedgekeurd
Axiale spondylartropathie	Goedgekeurd	Gebrek aan substantieel effect			Gebrek aan substantieel effect	Gebrek aan substantieel effect			Gebrek aan substantieel effect
Psoriasis	Goedgekeurd				Goedgekeurd	Goedgekeurd	Goedgekeurd	Preliminair gunstig effect	
Ziekte van Crohn	Goedgekeurd				Goedgekeurd	Preliminair gunstig effect	Mogelijk exacerbatie-uitlokkend	Preliminair gunstig effect	
Colitis ulcerosa	Goedgekeurd							Goedgekeurd	
Uveïtis	Goedgekeurd								
Reumatoïde artritis	Goedgekeurd	Goedgekeurd	Goedgekeurd	Goedgekeurd	Gebrek aan substantieel effect			Goedgekeurd	

- Goedgekeurd
- Gebrek aan substantieel effect
- Preliminair gunstig effect
- Mogelijk exacerbatie-uitlokkend

BETERE BIOMARKERS

Bij de initiatie van een therapie opteert de reumatoloog liefst voor één middel dat alle facetten van de ziekte onder controle brengt, rekening houdend met de comorbiditeiten en de geldende terugbetalingsmodaliteiten. Frequent zijn er twee, drie of meer valabele opties. Momenteel ontbreken evenwel biomarkers die helpen voorspellen welke keuze de hoogste slaagkans heeft en bijgevolg past de reumatoloog een *trial-and-error*-strategie toe. Als de eerste keuze - meestal na een drietal maand - niet succesvol blijkt, wordt op een ander middel overgeschakeld. Helaas kunnen hierdoor waardevolle tijd en financiële middelen verloren gaan. Een veelbelovende techniek in dit domein zijn synoviale bipten. Hierbij neemt de reumatoloog een echogeleid *punch*-bipt ter hoogte van één of meerdere aangetaste gewrichten. Aan de hand van de aanwezige celpopulatie en cytokines probeert men te bepalen welke klasse medicatie het meest aangewezen is om het ziekteproces te onderdrukken. Helaas is deze techniek vandaag nog experimenteel, maar het illustreert de richting waarin de reumatologie de komende jaren zal evolueren. Bovendien onderstreept het opnieuw het belang van de patiënt snel, vóór opstart van therapie die de celpopulatie en cytokine-

expressie ter hoogte van het synovium wijzigt, te verwijzen.

ANDERE REUMATISCHE AANDOENINGEN

Het uitgebreide pallet aan krachtige succesvolle therapieën is helaas enkel van toepassing voor de aanpak van RA, SpA en PsA. Voor andere reumatische aandoeningen zoals systeemlupus erythematosus (SLE), Sjögren-syndroom (SjS), *mixed connective tissue disease* (MCTD), systeemsclerose (SSc), IgG4-RD, sarcoïdose, *relapsing* polychondritis (RPC), *adult-onset Still's disease* (AOSD) en diverse vormen van myositis of vasculitis, zijn minder therapeutische opties ter beschikking of is geen terugbetaling voorzien. Gelukkig zien we de laatste jaren ook voor deze aandoeningen een langzame uitbreiding van de opties. Voor SLE is belimumab intraveneus of subcutaan beschikbaar. Rituximab intraveneus kan gebruikt worden bij ernstige vormen van onder andere SLE, IgG4-RD, SSc, myositis of *ANCA-associated vasculitis* (AAV). Tocilizumab subcutaan is verkrijgbaar voor therapieresistente vormen van arteriitis temporalis en anakinra subcutaan voor AOSD. Doch voor deze - vaak ernstige - aandoeningen blijft het uitkijken naar de ontwikkeling van nieuwe, meer succesvolle therapieën. Deze moeten toelaten om ook hier een betere en

snellere ziektecontrole te bekomen met minder gebruik van corticoïden.

REFERENTIE:

¹, Molnar C., Scherer A., Baraliakos X. et al. (2018). TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort, *Ann. Rheum. Dis.*, Jan;77(1):63-69.

AUTEUR



dr. Louis Van Praet
dienst Reumatologie, campus Sint-Jan



Meer info beschikbaar in de azlink-app

