

Richtlijn

Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis

Richtlijn

Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis

Colofon

Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis
ISBN 978-90-8523-178-3

© 2009 Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
Postbus 20071
3502 LB Utrecht
Tel 030-2823818 Fax 030-2888545
www.nvr.nl

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn
E-mailadres: zuiden@zuidencom.nl
www.vanzuidencommunications.nl

De richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis' is mede tot stand gekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) is een wetenschappelijke vereniging voor personen die beroepsmatig betrokken zijn bij zorg, onderwijs en onderzoek ten behoeve van patiënten met reumatische ziekten.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

Organisatie

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Deelnemende verenigingen/instanties

Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Orthopaedische Vereniging

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers

Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Ergotherapie

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Health Professionals in de Reumatologie, sectie maatschappelijk werk

Reumapatiëntenbond

Verpleging & Verzorging Nederland – Afdeling Reumatologie

Financiering

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma ‘Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling’ (EBRO).

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	7
1. Algemene inleiding	9
2. Diagnostiek	15
3. Behandeling: medicamenteus	27
4. Behandeling: niet-medicamenteus	89
5. Behandeling: chirurgie	121
6. Zwangerschap en borstvoeding	143
7. Zelfmanagement en maatschappelijke aspecten	165
8. Organisatie van zorg	189
9. Implementatie van de richtlijn en indicatoren	195
Afkortingen	207
Bijlage	209

Samenstelling van de werkgroep

- Prof. dr. P.L.C.M. van Riel, reumatoloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- Drs. B.C. Barendsen, bedrijfsarts, Rosmalen
- Drs. J.J. van Croonenborg, senior adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
- Drs. H. Folmer, huisarts, senior wetenschappelijk medewerker, Nederlands Huisartsen Genootschap
- Drs. S.A. Formsma, ergotherapeut, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Prof. dr. J.M.W. Hazes, reumatoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. M. Hoekstra, reumatoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Mw. E.J. Hurkmans, fysiotherapeut-onderzoeker, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dr. T.L.Th.A. Jansen, reumatoloog, Medisch Centrum Leeuwarden
- Dr. S.S.M. Kamphuis, kinderarts-immunoloog, Erasmus Medisch Centrum, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
- Prof. dr. W.F. Lems, reumatoloog, VU medisch centrum, Amsterdam
- Mw. M.A.C. Manshanden, maatschappelijk werker, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Dhr. D. Mos, Reumapatiëntenbond
- Prof. dr. R.G.H.H. Nelissen, orthopeed, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Prof. dr. R.G. Pöll, orthopeed, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam
- Dr. C.J.I. Raats, adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
- Dr. E. van Roon, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Medisch Centrum Leeuwarden
- Mw. M.J.H. Scholte-Voshaar, Reumapatiëntenbond
- Mw. W.J. Struijs, reumaverpleegkundige, Flevoziekenhuis, Almere
- Dr. T.P.M. Vliet-Vlieland, universitair hoofddocent, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Drs. J.E. Voorneveld-Nieuwenhuis, nurse practitioner, Medisch Centrum Rijnmond Zuid, Rotterdam

Met dank aan mw. drs. L. Schipper, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen voor haar redactionele werkzaamheden.

I. Algemene inleiding

Aanleiding

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische systemische ontstekingsziekte (auto-immuunziekte) van onbekende oorzaak, die voornamelijk gelokaliseerd is in de perifere gewrichten. Hierdoor zijn de gewrichten gezwollen, pijnlijk en stijf. Daarnaast zijn vaak de structuren rond de gewrichten aangedaan, zoals peesscheden, slijmbeurzen en aanhechtingsplaatsen van spieren. Minder frequent komen ook afwijkingen in de wervelkolom voor. Aangezien het een systeemaandoening is, kunnen ook diverse organen – zoals huid, hart en longen – betrokken zijn in het ziekteproces. Daarnaast kunnen er bij actieve RA symptomen betreffende het hele lichaam optreden, zoals koorts, malaise en gewichtsverlies. Er is vooralsnog geen therapie voorhanden die tot genezing leidt. Wel kan de ziekteactiviteit worden geremd, hoewel het maar bij een minderheid van de patiënten lukt de verschijnselen van de ziekte volledig te onderdrukken. In het algemeen betekent dit dat RA na het ontstaan levenslang aanwezig blijft. De aandoening geeft een forse ziektelast met gevolgen voor alle aspecten van het dagelijks leven van een patiënt en een verminderde levensverwachting.

Door een aantal ontwikkelingen heeft de behandeling van RA de afgelopen jaren grote veranderingen doorgemaakt. Er is een aantal nieuwe antireumata op de markt gekomen die zich van de traditionele antireumata onderscheiden doordat ze veel sneller effect hebben op het ziekteproces. Daarnaast is de afgelopen jaren duidelijk geworden dat in de zorg voor patiënten met RA veel gezondheidswinst valt te boeken als patiënten door scherpe monitoring nauwkeuriger worden ingesteld met antireumata. Als patiënten met RA reeds in een vroege fase van de aandoening worden behandeld met antireumata, treedt uiteindelijk minder gewrichtsschade op. Bij de behandeling van RA zijn naast medische aspecten ook psychosociale aspecten van belang.

Bovengenoemde overwegingen waren voor de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie aanleiding een multidisciplinaire, ‘evidence-based’ richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij patiënten met RA. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO verleende hierbij methodologische expertise.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat, volgens de huidige maatstaven en aansluitend bij de gangbare Nederlandse praktijk, in het algemeen de beste zorg is voor patiënten met RA. De

richtlijn geeft aanbevelingen voor de diagnostiek, monitoring van de ziekteactiviteit, (medicamenteuze) behandeling, voorlichting en begeleiding van patiënten met RA. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

De richtlijn is geschreven ter ondersteuning van de zorgverlening aan patiënten met RA. Specifieke doelen van deze richtlijn RA zijn het verkrijgen van uniformiteit met betrekking tot diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met RA en het bieden van een handvat voor een betere inrichting van de praktijkvoering van zorgverleners betrokken bij de zorg rondom patiënten met RA. Deze richtlijn wil tevens bijdragen aan verbeterde communicatie tussen behandelaars onderling en tussen de patiënt, diens naasten en behandelaars.

Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling van patiënten met RA betrokken zijn: huisartsen, reumatologen, kinderartsen, orthopedisch chirurgen, apothekers, reumaverpleegkundigen, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, maatschappelijk werkers en bedrijfsartsen.

Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van deze richtlijn is in 2005 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met RA betrokken medische en paramedische disciplines, de Reumapatiëntenbond en medewerkers van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (zie 'Samenstelling van de werkgroep').

Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding van al dan niet academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Er zijn geen voor deze richtlijn relevante relaties van werkgroepleden met de farmaceutische en/of hulpmiddelenindustrie gemeld.

Werkwijze van de werkgroep

Vanwege de omvang van het werk werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers van relevante disciplines. Daarnaast zorgde een redactieteam, bestaande uit de voorzitter, drie werkgroepleden en de adviseurs van het CBO, voor de coördinatie en onderlinge afstemming van de subgroepen. De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer twee en een half jaar gewerkt aan de tekst voor de concept-

richtlijn. De werkgroepleden schreven afzonderlijk of in de subgroepen teksten die tijdens plenaire vergaderingen werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. De voltallige werkgroep is 16 maal bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door het redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze werd diverse keren tijdens wetenschappelijke vergaderingen van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gepresenteerd voor commentaar. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn door de voltallige werkgroep vastgesteld en ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, Embase, Cinahl en Psychinfo. Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Engels, Duits, Frans en Nederlands. Daarnaast werden handmatige zoekacties verricht. Er werd gezocht vanaf 1990 tot 2005.

Belangrijke selectiecriteria hierbij waren: vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht, zoals meta-analysen, systematische reviews, 'randomized controlled trials' (RCT's) en 'controlled trials' (CT). Waar deze onderzoekstypen niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiëntcontroleonderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek.

De kwaliteit van deze artikelen werd door de werkgroepleden beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de indeling zoals vermeld in *tabel 1* is gebruikt. De mate van bewijskracht en het niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd, is daarbij vermeld.

De beschrijving en de beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje 'Samenvatting van de literatuur'. Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een 'Conclusie', waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven.

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie' in de 'Overige overwegingen'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur in de context van de

dagelijkse praktijk geplaatst en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen.

Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit ‘format’ hebben als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zo veel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en zal er in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de integrale tekst op de CBO-website geplaatst.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van ‘gemiddelde patiënten’, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer in het kader van de WGBO van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

Autorisatie

De richtlijn is geautoriseerd door de volgende verenigingen/instanties:

- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
- Nederlandse Orthopaedische Vereniging
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Ergotherapie
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Health Professionals in de Reumatologie, sectie maatschappelijk werk.
- Reumapatiëntenbond

Daarnaast is de richtlijn in samenwerking met het Nederlands Huisartsen Genootschap tot stand gekomen.

De richtlijn ligt nog ter autorisatie bij het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie.

Herziening

Uiterlijk in 2012 wordt door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, na raadpleging van of op advies van andere in de richtlijn participerende verenigingen, bepaald of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

Tabel 1 Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht

Niveau voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie):	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Niveau voor artikelen betreffende diagnostiek:	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besluitkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de ‘gouden standaard’ moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij meerdere, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Niveau van de conclusies op basis van het bewijs:	
1	één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2;
2	één onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	één onderzoek van niveau B of C;
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

2. Diagnostiek

Uitgangsvragen

1. Welk diagnostisch onderzoek dient in de eerste lijn te worden uitgevoerd bij volwassenen verdacht van een inflammatoire reumatische aandoening (anamnese, lichamelijk onderzoek, lab)?
2. Welke symptomen/afwijkingen/uitslagen zijn voor de huisarts een reden om een volwassene te verwijzen naar de reumatoloog?
3. Hoe dienen we om te gaan met de diagnostische en classificatiecriteria voor reumatoïde artritis?

- 2.1

Welk diagnostisch onderzoek dient in de eerste lijn te worden uitgevoerd bij volwassenen verdacht van een inflammatoire reumatische aandoening (anamnese, lichamelijk onderzoek, lab)?
- 2.2

Welke symptomen/afwijkingen/uitslagen zijn voor de huisarts een reden om een volwassene te verwijzen naar de reumatoloog?

Inleiding

In diverse onderzoeken bij reumatoïde artritis (RA) is aangetoond dat de effecten van ‘disease-modifying antirheumatic drugs’ (DMARD’s) op ziekteactiviteit, progressie en functioneren het best zijn bij zo vroeg mogelijk inzetten van de behandeling (Lard 2001, Nell 2004). Het is daarom van belang dat huisartsen in staat zijn onderscheid te maken tussen inflammatoire en niet-inflammatoire gewrichtsaandoeningen en bij vermoeden van een inflammatoire aandoening zo snel mogelijk te verwijzen naar een reumatoloog.

Samenvatting van de literatuur

Er zijn weinig onderzoeken voorhanden waarin de diagnostiek en verwijsindicaties bij vermoeden van een inflammatoire aandoening in de eerste lijn worden bestudeerd. In 2002 is een Landelijke Transmurale Afspraak (LTA) *Reumatoïde artritis* opgesteld door het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR). Deze LTA geeft een handreiking voor de praktijk. Daarnaast geven ervaringen met ‘Early Arthritis’-klinieken inzicht in de diagnostische criteria (in latere paragrafen komen die verder aan bod).

In een onderzoek van Emery (2002) worden adviezen gegeven over de verwijsindicaties door de huisarts bij vermoeden van RA. Deze adviezen zijn gebaseerd op een systematische literatuurzoekopdracht in Medline en Current Contents Database naar prognostische

factoren uit prospectieve onderzoeken, ervaringen met Early Arthritis Clinics (EAC's) en consensus tussen 'experts'. EAC's laten zien dat er twee factoren zijn die de diagnose vertragen: enerzijds de tijd tussen ontstaan van symptomen en bezoek aan huisarts, en anderzijds de duur om tot een diagnose te komen. De conclusie is dat het vroeg stellen van de diagnose RA en vroege DMARD-behandeling belangrijk zijn voor de patiënt. In de publicatie worden de volgende aanbevelingen gedaan. Bij een patiënt met gewrichtsklachten kan de klinische verdenking RA worden ondersteund door een van de volgende bevindingen:

- een of meer gezwollen gewrichten, in combinatie met pijn, stijfheid, warmte, roodheid, of bewegingsbeperking,
- tangentiële drukpijn van de metacarpofalangeale gewrichten (MCP's) of metatarsofalangeale gewrichten (MTP's),
- ochtendstijfheid van 30 minuten of meer,
- duur van de symptomen langer dan vier weken (na NSAID-behandeling).

In dergelijke gevallen dient een patiënt te worden verwezen naar een reumatoloog. Er is geen rol voor laboratorium- of röntgenonderzoek, omdat negatieve bevindingen hiervan de diagnose niet uitsluiten.

In de Early Arthritis Clinic in Leiden zijn in een prospectief onderzoek diagnostische criteria ontwikkeld voor een populatie met vroege artritis, waarbij het wel of niet persisteren van de artritis, met of zonder erosies, na twee jaar follow-up de 'uitkomst' was. Patiënten in dit onderzoek waren door de huisarts verwezen naar de EAC bij aanwezigheid van twee van de volgende drie symptomen: gewrichtspijn, gewrichtszwelling, afname van de beweeglijkheid van een gewricht. Bij aanwezigheid van artritis in een of meer gewrichten, beoordeeld door een reumatoloog, werden patiënten geïncludeerd. Na twee jaar follow-up van 524 patiënten ontwikkelde 40% een persisterende artritis. De volgende 'baseline'-factoren bleken sterk geassocieerd met het optreden van een persisterende of een erosieve artritis: langere ziekteduur, ochtendstijfheid (OS) >1 uur, artritis in drie of meer gewrichten, bilaterale compressiepijn in MTP's, reumafactor (RF)-positiviteit, 'anti-cyclic citrillinated peptide' (anti-CCP)-positiviteit en de aanwezigheid van erosies bij aanvang (Visser 2002). In dit onderzoek werden patiënten dus door een reumatoloog geselecteerd op basis van een kortbestaande artritis.

In 2002 is de Landelijke Transmurale Afspraak (LTA) *Reumatoïde artritis* opgesteld door het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR). Deze LTA geeft richtlijnen voor diagnostiek en beleid bij (een vermoeden) van reumatoïde artritis en is gebaseerd op wetenschappelijke gegevens en consensusafspraken. In de LTA wordt de huisarts geadviseerd de volgende vragen te stellen in de anamnese.

- Welke gewrichten of gewrichtsgroepen zijn pijnlijk?
- Wanneer zijn de klachten begonnen en zijn er eerdere episoden van gewrichtsklachten geweest?
- Is er alleen pijn bij bewegen (onbelast en belast) of ook in rust?
- Is er ochtendstijfheid die langer dan een uur aanhoudt?

De huisarts dient in alle gevallen onderzoek te verrichten van de pijnlijke gewrichten, waarbij links en rechts worden vergeleken. Voor de interpretatie van klinische gegevens wordt verwezen naar de huisartsenstandaard. Samenvattend kan het volgende worden gesteld. Wanneer sprake is van artritis beiderzijds in drie of meer gewrichten of gewrichtsgroepen, waarbij vooral de MCP-, PIP- of polsgewrichten tot de aangedane gewrichten behoren, dient de patiënt binnen twee weken door de reumatoloog te worden gezien. Wanneer de artritis zodoende bij het eerste bezoek aan de reumatoloog zes weken of langer bestaat is er een duidelijk verhoogde kans op persisterende artritis volgens het Visser-model en dient de diagnose RA te worden overwogen (tabel 2, paragraaf 2.3). Laboratorium- en röntgenonderzoek zijn voor het stellen van de diagnose RA van weinig betekenis. Alleen de aanwezigheid van reumafactoren (IgM-reumafactor of anti-CCP) kan de diagnose eventueel ondersteunen (Flikweert 2002).

De duur van de klachten van ten minste zes weken is volgens de commissie niet strikt noodzakelijk. Patiënten verwijzen alleen op grond van een half uur ochtendstijfheid zonder artritis leidt waarschijnlijk tot verwijzing van veel andere diagnosen (polymyalgia reumatica, fibromyalgie, artrose).

Conclusie

Niveau 4

Experts zijn van mening dat een huisarts bij vermoeden van RA de patiënt dient te verwijzen naar de reumatoloog voor aanvullende diagnostiek en behandeling. Dit vermoeden is gebaseerd op een van de volgende bevindingen: een of meer gezwollen gewrichten, tangentiële drukpijn in de MCP's of MTP's, ochtendstijfheid van 30 minuten of meer, en duur van de symptomen langer dan vier weken.

D Emery 2002

Overige overwegingen

- Indien een reumafactor wordt bepaald, dient bij een 'negatieve' reumafactor de diagnose RA niet te worden verworpen.
- Anti-CCP-antistoffen (antistoffen gericht tegen gecitrullineerde eiwitten) zijn sterk geassocieerd met RA en kunnen aan de klinische kenmerken voorafgaan. De plaats van deze bepaling in de eerste lijn is nog niet duidelijk.
- Röntgendiagnostiek is bij de diagnostiek in de eerste lijn niet aangewezen. Erosieve afwijkingen zijn geassocieerd met een slechtere prognose. Bij een patiënt bij wie röntgenfoto's zijn gemaakt, kunnen erosieve afwijkingen de diagnose RA ondersteunen en reden zijn voor verwijzing.
- Aangezien een vroege diagnose en behandeling van RA (<3 maanden) de uitkomsten op korte en lange termijn verbetert, is een vroege verwijzing van patiënten met het vermoeden van RA van belang.

Aanbeveling

Een huisarts dient bij het vermoeden van reumatoïde artritis de patiënt tijdig te verwijzen naar een reumatoloog. Dit vermoeden is gebaseerd op een van de volgende bevindingen: een of meer gezwollen gewrichten, tangentiële drukpijn in de MCP's of MTP's, ochtendstijfheid van 30 minuten of meer, en duur van de symptomen langer dan vier weken.

Er is geen plaats voor laboratorium- of röntgenonderzoek bij de diagnose en verwijsindicatie in de eerste lijn.

Literatuur

- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendations for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
- Flikweert S, Van der Heijde DMFM, Wiersma Tj, Bohnen AM, Van den Bosch WJHM, HissinkMuller W, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Reumatoïde artritis. *Huisarts Wet* 2002;45:544-7.
- Lard LR, Visser H, Speyer I, van der Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2001;111:446-51.
- Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:906-14.
- Visser H, Le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.

2.3 Hoe dienen we om te gaan met de diagnostische en classificatiecriteria voor reumatoïde artritis?

Inleiding

Uit verscheidene onderzoeken naar het beloop van RA is naar voren gekomen dat het optreden van gewrichtsschade zich al in binnen het eerste jaar van deze ziekte kan manifesteren (Quinn 2001, Lindqvist 2003, van Der Heijde 1995). Het optreden van gewrichtsschade bij RA is sterk gerelateerd aan ziekteactiviteit (Welsing 2004). Daarom is het bij de behandeling van RA van belang dat niet alleen de ontstekingsactiviteit in een vroege fase snel wordt onderdrukt, ook dient de behandeling het ontstaan van gewrichtsschade zo veel mogelijk te voorkomen of in ieder geval te verminderen (van der Heijde 1989, Korpela 2004, Lard 2001, Lopez-Mendez 1993, Albers 2001, Newsome 2002, Cardiel 2006, van der Heijde 1996, Stenger 1998, Calguneri 1999, Bukhari 2003, Dougados 2002). Medicamenteuze therapie in een vroeg stadium van RA wordt om deze reden dan ook aanbevolen, en zal daarmee een positief effect hebben op het verdere ziektebeloop (Smolen 2005, O'Dell 2001). Een vroege start van een behandeling vereist echter een snelle diagnose van RA (O'Dell 2001, Nell 2004, Potter 2002, Emery

2002, Visser 2005, Kim 2000). Met vroege diagnostiek, en daarmee snelle behandeling, kan progressie van gewrichtsschade worden voorkomen. Tevens zal een behandeling in een vroeg stadium het ziektebeloop positief beïnvloeden, en kan mogelijk remissie worden bereikt ('early window of opportunity') (Goekoop-Ruiterman 2005, Boers 1997, O'Dell 2002, Huizinga 2005, Landewe 2003, Egsmose 1995, Breedveld 2004, Moreland 2001). Naast het vroegtijdig stellen van de diagnose is het ook belangrijk om het ziektebeloop van RA te kunnen voorspellen (Morel 2005). Het is namelijk bekend dat maar een relatief klein gedeelte van de patiënten met een 'early arthritis' daadwerkelijk een RA volgens de classificatiecriteria ontwikkelt (30%), en een overig deel van de patiënten ontwikkelt een inflammatoire aandoening anderszins (30%) of blijft niet gespecificeerd (30%) (van der Horst-Bruinsma 1998). Onafhankelijk van het stellen van de diagnose RA, volgens de gehandhaafde classificatiecriteria, is het meer van belang te weten of een RA samengaat met het optreden van gewrichtsschade. Binnen de groep van RA-patiënten is er immers een verschil in ziektebeloop; slechts een gedeelte ontwikkelt erosieve afwijkingen en heeft een persisterend ziektebeloop (Visser 2002). Dit onderscheid is van belang bij het maken van de juiste therapiekeuze. Patiënten met een grote kans op erosieve RA zullen eerder in aanmerking komen voor een meer (agressieve) medicamenteuze behandeling, vergeleken bij patiënten met een 'self-limiting' of ongedifferentieerde artritis.

Samenvatting van de literatuur

Diagnostische criteria

De American College of Rheumatology (ACR) classificatiecriteria voor RA (1987)

In de klinische praktijk worden de ACR-classificatiecriteria regelmatig gebruikt voor het stellen van de diagnose RA bij patiënten met een recente artritis. De ACR-criteria voor RA uit 1987 zijn oorspronkelijk ontwikkeld om RA bij patiënten te kunnen classificeren en niet om de diagnose van RA (in een vroeg stadium) te stellen (*tabel 1*) (Arnett 1988). Er zijn drie studies beschreven waarin de ACR-criteria als diagnostische criteria werden ingezet. Twee van deze studies vergeleken de ACR-criteria met de diagnose gesteld op basis van de kliniek en concludeerden dat deze criteria ook als diagnostische criteria kunnen worden gebruikt bij patiënten met een artritis (Hulsemann 1999, Taylor 1991). De derde studie betrof de toepassing van de ACR-criteria in het voorspellen van een persisterende of erosieve vorm van RA en concludeerde dat de ACR-criteria over een lage voorspellende waarde beschikten bij patiënten met een onlangs gediagnosticeerde artritis (Harrison 1998). Verder blijkt uit de dagelijkse praktijk dat voordat een RA-patiënt aan alle classificatiecriteria voldoet, er een lange tijd overheen kan gaan waardoor een snelle behandeling wordt vertraagd. Bovendien is het voor de reumatoloog belangrijk te weten of sprake is van een voorbijgaande, persisterende of zelfs erosieve vorm van RA waarop hij/zij de therapiekeuze kan baseren. Het feit of een artritis wel of niet voldoet aan deze ACR-criteria is van minder belang. Om de bovengenoemde redenen is het gebruik van de ACR-classificatiecriteria

eigenlijk niet voldoende geschikt als diagnostische criteria en ook als voorspellende criteria zijn ze niet erg bruikbaar. Voor wetenschappelijk onderzoek zijn deze criteria in veel gevallen nog wel erg zinvol.

Tabel 1 Gereviseerde ACR-criteria voor de classificatie van RA

1. Ochtendstijfheidsklachten
2. Artritis van drie of meer gebieden
3. Artritis van de handgewrichten
4. Symmetrische artritis
5. Reumanoduli
6. Positieve reumafactor
7. Typische röntgenologische afwijkingen

Bron: Arnett 1988.

Reumafactor en antilichamen tegen gecitrullineerde eiwitten (Anti-CCP)

In een recente meta-analyse is de diagnostische waarde van anti-CCP antilichamen vergeleken met die van de reumafactor. Tevens is de prognostische waarde voor het optreden van radiologische progressie van beide markers onderzocht. Uit deze meta-analyse kwam naar voren dat anti-CCP antilichamen specifiekere zijn dan de IgM reumafactor voor het stellen van de diagnose van RA (specificiteit van 95% versus 85%) (Nishimura 2007). Ook waren de anti-CCP antilichamen, ten opzichte van de IgM reumafactor, een betere voorspeller voor het optreden van erosies bij RA (Nishimura 2007). Dit is een bevestiging van eerdere onderzoeken. Zo kwam in een cross-sectioneel onderzoek naar voren dat de detectie van anti-CCP antilichamen in combinatie met ochtendstijfheid of polyartralgieën een goede voorspeller was voor de diagnose RA (positief voorspellende waarde van 80%) (Gao 2005). In de ‘early arthritis clinic’ van Leiden kwam de detectie van anti-CCP antilichamen als zeer specifiek (98%) naar voren en was de combinatie met reumafactor zeer voorspellend voor RA (positief voorspellende waarde van 91%). Beide markers waren, in combinatie met symmetrische polyartritis, voorspellend voor het optreden van erosies binnen twee jaar (positief voorspellende waarde van 91%) (Schellekens 2000). Verder geven anti-CCP antilichamen, naast het bestaan van symmetrische artritis, een voorspellende waarde voor het daadwerkelijk ontwikkelen van een RA, welke voldoet aan de ACR-classificatiecriteria (OR=37,8) (van Gaalen 2004). Vergelijkbare resultaten zijn gevonden in het RA-cohort van Nijmegen en Groningen, waar bij 70% van de vroege RA-patiënten de aanwezigheid van anti-CCP antilichamen werd gedetecteerd en voorspellend was voor het optreden van gewrichtsschade na zes jaar follow-up. In dit cohort bleek ook reumafactor voorspellend te zijn voor het ontstaan van erosies (op drie en op zes jaar) (Kroot 2000). Wat betreft de verschillende reumafactoren wordt de IgM reumafactor als meest specifiek beschouwd (86%), hoewel er wel rekening moet worden gehouden met leeftijd en geslacht. De specificiteit en de sensitiviteit dalen namelijk met het stijgen van de leeftijd en bij mannen heeft het bepalen van de reumafactor een hogere sensitiviteit. Naast diagnostiek, heeft de reumafactor ook een prognostische waarde, hoewel de voorspellende waarde voor het optreden van erosies laag is (47%) (Visser 1996).

Prognostische criteria

Zoals hierboven al is vermeld, kan zowel de detectie van reumafactor als die van anti-CCP antilichamen een belangrijke bijdrage leveren aan het voorspellen van de prognose van RA. Naast deze markers is uit diverse studies nog een aantal andere factoren aan te wijzen, welke het ziektebeloop van RA kunnen voorspellen. In de meeste studies zijn deze factoren in een follow-upcohort van RA-patiënten onderzocht. De volgende ‘baseline’ factoren kunnen een indicatie zijn voor een slechte prognose van RA en zijn achtereenvolgens: ochtendstijfheid van meer dan een uur; duur van de symptomen van langer dan twaalf weken; artritis in drie of meer gewrichten; bilaterale drukpijn van de metatarsofalangeale gewrichten; reumafactor positief; anti-CCP antilichamen positief; radiologische gewrichtsschade; hoge ziekteactiviteit; extra-articulaire verschijnselen en HLA-DR4 positief. Ook worden factoren als een laag sociaaleconomisch niveau, een jonge leeftijd, vrouwen en comorbiditeit in verband gebracht met een slechte prognose (Smolen 2005, O’Dell 2001, Breedveld 2002, Cardiel 2006, Morel 2005, Luqmani 2006).

In de meeste studies gaat het om een combinatie van factoren welke geassocieerd zijn met een slechte prognose van RA en wordt er als uitkomstmaat meestal gekeken naar het wel of niet optreden van gewrichtsschade en in enkele gevallen naar de ernst van functionele beperkingen (HAQ). Zo blijkt in het RA-cohort, bestudeerd door Drossaers-Bakker et al., dat de combinatie van gezwollen gewrichten, de aanwezigheid van reumafactor, de HAQ-score en radiologische (op baseline aanwezig) gewrichtsschade voorspellend kan zijn voor de langetermijntoekomst van RA-patiënten, met in het bijzonder het optreden van meer gewrichtsschade en ernstige beperkingen (Drossaers-Bakker 2002, van Zeben 1993). In een ander bestudeerd RA-cohort wordt ook HLA DR4/2 als voorspellende factor genoemd, naast de hoogte van ontstekingswaarden en een positieve reumafactor (Van Der Heijde 1992). Recent verschenen reviews bevestigen het bovenstaande en komen tot dezelfde prognostisch voorspellende factoren voor het optreden van radiologische gewrichtsschade: de ziekteduur, de ziekteactiviteit (CRP en/of BSE), de aanwezigheid van reumafactor en/of anti-CCP antilichamen, HLA DR4/2 positiviteit en de HAQ-score (Morel 2005, Smolen 2005, O’Dell 2001, Breedveld 2002, Cardiel 2006, O’Dell 2001, Breedveld 2002, Cardiel 2006).

Hoewel algemeen bekend is dat de genoemde factoren geassocieerd zijn met het ziektebeloop van RA (persisterende of erosieve artritis), is het moeilijk aan te geven in welke mate deze factoren de prognose van RA daadwerkelijk kunnen voorspellen. Meestal gaat het om de kans op het wel of niet optreden van radiologische gewrichtsschade, maar hoe groot deze kans dan is en welke factor het meest hieraan bijdraagt, komt in de literatuur niet duidelijk naar voren. In het model van Visser et al. is het echter mogelijk om aan de hand van een zevental factoren een uitspraak te doen over het toekomstige ziektebeloop van RA, waarin drie vormen van RA worden onderscheiden: ‘self-limiting’, ‘persisterend zonder erosieve ziekte’ en ‘persisterend met erosieve ziekte’. Door punten toe te kennen aan de factoren, kan een voorspellende score worden berekend voor het persisteren en/of ontstaan van erosies bij RA. In het model is het dus mogelijk de richting van de prognose aan te geven door onderscheid te maken tussen de verschillende uitkomsten van artritis;

wel of niet persisterend en wel of geen erosies. Het gaat in dit model om de volgende voorspellende factoren: ziekte duur van meer dan zes weken, ochtendstijfheid van meer dan een uur, artritis in drie of meer gewrichten, bilaterale compressiepijn van de MCP of MTP gewrichten, de aanwezigheid van reumafactor en anti-CCP antilichamen en de aanwezigheid van erosieve afwijkingen op X-handen of X-voeten op 'baseline' (tabel 2) (Visser 2002). Het model is ontwikkeld in de 'Early arthritis clinic' van Leiden en tot nu toe alleen gevalideerd in één andere RA-populatie (Norfolk). Voor een brede klinische toepasbaarheid, worden meer externe validaties aanbevolen. Voor nu kan het model een hulpmiddel zijn om de uitkomst van artritis in een vroeg stadium al te bepalen. Verdere ontwikkeling van een diagnostisch en tevens prognostisch model blijft zinvol om zowel aan de wens van de reumatoloog (snelle en agressieve behandeling bij een slechtere prognose) als die van de RA-patiënt (inzicht en acceptatie ziektebeloop) tegemoet te komen.

Tabel 2: Diagnostische variabelen voor het voorspellen van RA.

Criterium	Persisterend/niet-persisterend		Persisterend: erosief/niet-erosief	
	OR	Score	OR	Score
Duur symptomen				
≥6 weken maar < 6 maanden	2,49	2	0,96	0
≥6 maanden	5,49	3	1,44	0
Ochtendstijfheid ≥1 uur	1,96	1	1,96	1
Artritis in ≥3 gewrichten	1,73	1	1,73	1
Bilaterale compressiepijn van MCP- of MTP-gewrichten	1,65	1	3,78	2
IgM-RF ≥5 IU	2,99	2	2,99	2
Anti-CCP ≥92 IU	4,58	3	4,58	3
Erosieve afwijking op X-handen of X-voeten	2,75	2	∞	∞

Conclusies

Niveau 1	Er is een sterke behoefte aan diagnostische criteria voor RA, die snel een diagnose, en dus ook behandeling, van RA mogelijk maakt. Het zou verder zinvol zijn dat diagnostische criteria tevens over een voorspellende waarde met betrekking tot het ziektebeloop beschikken.
Niveau 1	De detectie van anti-CCP antilichamen is een goede diagnostische marker (minder fout-negatief dan IgM RF) en neemt dan ook een belangrijke plaats in voor het stellen van de diagnose RA. Tevens geeft deze marker een voorspellende waarde voor het ontstaan van gewrichtsschade. <i>A1 Nishimura 2007, Kroot 2000</i>

Niveau 1	De detectie van de IgM reumafactor levert een belangrijke bijdrage aan het stellen van de diagnose RA en het voorspellen van gewrichtsschade, maar is wat minder specifiek en heeft een lagere voorspellende waarde vergeleken met die van anti-CCP antilichamen. <i>A1 Nishimura 2007, Kroot 2000</i>
Niveau 1	Met een aantal 'baseline'-factoren kan aan de hand van het model van Visser et al. de uitkomst, zowel diagnostisch als prognostisch, van een vroege artritis worden bepaald. Deze factoren zijn achtereenvolgens: ziekte duur van meer dan zes weken, ochtendstijfheid van meer dan een uur, artritis in drie of meer gewrichten, bilaterale compressiepijn van de MCP of MTP gewrichten, de aanwezigheid van reumafactor en anti-CCP antilichamen en de aanwezigheid van erosieve afwijkingen op X-handen of X-voeten op 'baseline'. <i>A1 Visser 2002</i>

Aanbeveling

Er wordt meer onderzoek aanbevolen voor validatie van een diagnostisch model. Ook van andere mogelijke prognostische factoren zal verder moeten worden onderzocht in welke mate deze bijdragen aan het voorspellen van de prognose. Op deze manier kan een diagnostisch model, inclusief prognostische factoren, als basis dienen voor de medicamenteuze behandeling van RA-patiënten.

Literatuur

- Albers JM, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, van 't Hof MA, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:453-8.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1771-4.
- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997 Aug 2;350(9074):309-18.
- Breedveld FC. Current and future management approaches for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4 Suppl 2:S16-S21.
- Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:627-33.

- Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum* 2003;48:46-53.
- Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:699-704.
- Cardiel MH. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45 Suppl 2:ii7-ii22.
- Dougados M, Smolen JS. Pharmacological management of early rheumatoid arthritis--does combination therapy improve outcomes? *J Rheumatol Suppl* 2002;66:20-6.
- Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, Vlieland TP, van ZD, Vos K, Breedveld FC, et al. Long-term outcome in rheumatoid arthritis: a simple algorithm of baseline parameters can predict radiographic damage, disability, and disease course at 12-year followup. *Arthritis Rheum* 2002;47:383-90.
- Egsmose C, Lund B, Borg G, Pettersson H, Berg E, Brodin U, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995;22:2208-13.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
- Gao IK, Haas-Wohrle A, Mueller KG, Lorenz HM, Fiehn C. Determination of anti-CCP antibodies in patients with suspected rheumatoid arthritis: does it help to predict the diagnosis before referral to a rheumatologist? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1516-7.
- Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeven D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
- Harrison BJ, Symmons DP, Barrett EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. American Rheumatism Association. *J Rheumatol* 1998;25:2324-30.
- Huizinga TW, Landewe RB. Early aggressive therapy in rheumatoid arthritis: a 'window of opportunity'? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005;1:2-3.
- Hulsemann JL, Zeidler H. Diagnostic evaluation of classification criteria for rheumatoid arthritis and reactive arthritis in an early synovitis outpatient clinic. *Ann Rheum Dis* 1999;58:278-80.
- Kim JM, Weisman MH. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000;43:473-84.
- Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004;50:2072-81.
- Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't HM, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1831-5.
- Landewe RB. The benefits of early treatment in rheumatoid arthritis: confounding by indication, and the issue of timing. *Arthritis Rheum* 2003;48:1-5.
- Lard LR, Visser H, Speyer I, van der Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
- Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:611-6.
- Lopez-Mendez A, Daniel WW, Reading JC, Ward JR, Alarcon GS. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the cooperative systematic studies of the rheumatic diseases program randomized clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *Arthritis Rheum* 1993;36:1364-9.
- Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Birrell F, Bosworth A, Davenport G, et al. British Society for Rheumatology and british health professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1167-9.
- Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:137-46.
- Moreland LW, Bridges SL, Jr. Early rheumatoid arthritis: a medical emergency? *Am J Med* 2001;111:498-500.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:906-14.
- Newsome G. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *J Am Acad Nurse Pract* 2002;14:432-7.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.
- O'Dell JR. How is it best to treat early rheumatoid arthritis patients? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:125-37.
- O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002;46:283-5.
- Potter T, Mulherin D, Pugh M. Early intervention with disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis: where do the delays occur? *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:953-5.
- Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1211-20.
- Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-63.
- Smolen JS, Aletaha D, Machold KP. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:163-77.
- Stenger AA, van Leeuwen MA, Houtman PM, Bruyn GA, Speerstra F, Barendsen BC, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998;37:1157-63.
- Taylor HG, Dawes PT. The utility of the 1987 revised ARA criteria for rheumatoid arthritis in early synovitis. *Br J Rheumatol* 1991;30:319.
- Van der Heijde DMF, Riel van PL, Nuver-Zwart HH, Gribnau FWJ, Putte van de LBA. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;i:1036-8.
- Van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:74-8.
- Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31:519-25.
- Van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998;37:1084-8.

- Van der Heijde HA, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, et al. The effectiveness of early treatment with 'second-line' antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:699-707.
- Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:709-15.
- Van ZD, Hazes JM, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC. Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study. *J Rheumatol* 1993;20:1288-96.
- Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:55-72.
- Visser H, Gelinck LB, Kampfraath AH, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnostic and prognostic characteristics of the enzyme linked immunosorbent rheumatoid factor assays in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:157-61.
- Visser H, le CS, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
- Welsing PM, Landewe RB, van Riel PL, Boers M, van Gestel AM, van der LS, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2082-93.

3. Behandeling: medicamenteus

Uitgangsvragen

1. Wat is de plaats van NSAID's bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis?
2. Wat is de effectiviteit van tweedelijns antireumatica als monotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis?
3. Wat is de effectiviteit van glucocorticoïden bij patiënten met reumatoïde artritis?
4. Wat is de effectiviteit van tweedelijns antireumatica in combinatietherapie?
5. Wat is de optimale medicamenteuze strategie bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis?
6. Wat is het optimale medicamenteuze beleid bij juveniele idiopathische artritis?
7. Kan er onderscheid worden gemaakt met betrekking tot de strategie, afhankelijk van de ernst van de ziekteactiviteit?
8. Wat dient de frequentie en wat de wijze van monitoring van het ziektebeloop en medicamenteuze behandeling te zijn?

3.1 Wat is de plaats van NSAID's bij de behandeling van reumatoïde artritis?

Inleiding

Bij reumatoïde artritis (RA) zijn pijn en stijfheid veelvoorkomende klachten die vaak met een 'non-steroidal anti-inflammatory drug' (NSAID) worden bestreden, mede vanwege het anti-inflammatoire effect. Het doel van behandeling met NSAID's is een symptomatische verbetering op de kortere termijn, dat wil zeggen vermindering van de inflammatoire pijnklachten en vermindering van algehele stijfheid. Paracetamol heeft geen anti-inflammatoir effect, maar kan bij geringe pijnklachten zonder duidelijke ontstekingsactiviteit voldoende zijn.

Samenvatting van de literatuur

NSAID's

Werkzaamheid bij RA

Alle NSAID's verminderen de pijn en remmen de ontsteking via inhibitie van de prostaglandinesynthese. Ze worden bij allerlei pijnklachten, vooral die van het bewegingsapparaat, op grote schaal gebruikt. De NSAID's worden onderverdeeld in conventionele niet-selectieve NSAID's (zoals ibuprofen, naproxen en diclofenac) en COX-2-selectieve NSAID's, waarvan de coxibs de nieuwste, maagvriendelijker groep zijn. (meloxicam en nabumeton behoren wel tot de relatief zwak selectieve COX-2-remmers, maar niet tot de groep van de coxibs).

NSAID's zijn in omvangrijke onderzoeken werkzaam gebleken tegen pijn en stijfheid ten gevolge van reumatoïde artritis; bovendien kan daardoor de functionele capaciteit toenemen. Zo laten recente systematische reviews aan de hand van de ACR20-criteria zien dat NSAID's significant gunstige effecten hebben. Op populatieniveau zijn relevante verschillen in klinische effectiviteit tussen verschillende conventionele NSAID's onderling niet aangetoond. De werkzaamheid van de nieuwe subgroep van de COX-2-selectieve NSAID's is in diverse onderzoeken vergelijkbaar gebleken met die van de conventionele NSAID's (Gotzsche 2000, Deeks 2002, Garner 2002). In het algemeen kan dan ook worden gesteld dat alle NSAID's, mits voorgeschreven in equipotente doseringen, even effectief zijn (CBO 2003). Aangenomen wordt dat NSAID's, inclusief de coxibs, geen effect hebben op de progressie van gewrichtsschade bij RA (Lagro 2002, ACR 2005).

Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van de NSAID's zijn: maagpijn, dyspepsie, maagerosies, occult bloedverlies, peptische ulcera, maagbloeding (haematemesis, melaena), maagperforatie en bloedverlies uit de dunne en dikke darm. Tevens komen voor: vochtretentie, bloeddrukverhoging, nierfunctiestoornissen, hartfalen, hoofdpijn, duizeligheid, oorsuizen, leverenzymafwijkingen en overgevoeligheid (asthma bronchiale, exantheem).

De kans op de meeste genoemde neveneffecten neemt toe met hogere dosering en langere gebruiksduur.

De klinisch meest relevante beperking voor het gebruik van NSAID's is de grote kans op klachten, symptomen en complicaties van het maag-darmkanaal. Gastro-intestinale klachten komen voor bij 10 tot 30% van alle NSAID-gebruikers, afhankelijk van de dosering en de gebruiksduur. Daarbij kunnen niet-ernstige dyspeptische maag-darmklachten optreden, zoals misselijkheid, zuurbranden, opgeblazen gevoel, pijn in epigastrium, buikpijn en diarree (colitisachtige beelden). Bij NSAID-gebruikers komen ook symptomatische maag- en duodenumulcera en complicaties daarvan voor, ongeveer drie- tot viermaal vaker dan bij mensen die deze middelen niet gebruiken. Ernstige gastro-intestinale complicaties (zoals bloedend ulcus en maagperforatie) van NSAID-gebruik komen (op jaarbasis) voor bij 1-2% van de NSAID-gebruikers. Bij gebruik van de coxibs is de kans op een ernstige maagcomplicatie ongeveer de helft minder dan bij de gewone NSAID's. Deze risicoreductie wordt echter grotendeels ongedaan gemaakt bij gelijktijdig gebruik van laaggedoseerd acetylsalicylzuur als trombocytenaggregatiemmer (CBO 2003).

Naast een hoge dosering en een lange gebruiksduur verhogen de volgende factoren de kans op gastro-intestinale complicaties (zoals maagbloeding, maagperforatie, distale maagobstructie) door NSAID's: een hogere leeftijd (>70 jaar), een maagulcus en complicaties daarvan in de voorgeschiedenis, ernstige comorbiditeit (zoals hartfalen en diabetes mellitus), ernstige actieve reumatoïde artritis en het gelijktijdig gebruik van anticoagulantia, acetylsalicylzuur, glucocorticoiden of selectieve serotonineheropname-remmers (CBO 2003).

Plaatsbepaling

Door het vroeg verwijzen naar de reumatoloog om de patiënt tijdig in te stellen op (een combinatie van) DMARD's en de komst van 'biologicals', is de plaats van de NSAID's veel bescheidener geworden dan ongeveer tien jaar geleden. Het doel van het voorschrijven van NSAID's bij RA is nu veel meer een symptomatische verbetering op de kortere termijn, dat wil zeggen op korte termijn vermindering van de inflammatoire pijnklachten en verbetering van de gewrichtsfunctie.

In de diagnostische fase kan voor pijnbehandeling worden begonnen met een conventionele NSAID of een coxib, tenzij een slechte nierfunctie dit niet toelaat. De keuze wordt vooral bepaald door de factoren veiligheid, gebruiksgemak en kosten (CBO 2003, Folmer 2005).

Bij patiënten zonder een vergrote kans op het krijgen van maagcomplicaties gaat de voorkeur uit naar een conventionele NSAID waarmee veel ervaring bestaat. Aangezien de individuele reactie op NSAID's uit verschillende groepen verschillend kan zijn, kan bij onvoldoende reactie op een propionzuurderivaat (zoals ibuprofen of naproxen) na enkele weken een arylazijnzuurderivaat (zoals diclofenac; cave vaker leverteststoornissen) worden geprobeerd of omgekeerd.

Om de ochtendstijfheid te verminderen wordt een langwerkend (retard)preparaat voor de nacht geadviseerd (Lagro 2002, ACR 2002). Het combineren van diverse NSAID's is niet effectiever dan monotherapie, maar vergroot de kans op bijwerkingen en wordt daarom afgeraden.

Later, als de RA (bijvoorbeeld door het gebruik van een DMARD) in een meer stabiele fase is terechtgekomen, dient te worden getracht het gebruik van NSAID's af te bouwen of alleen 'zo nodig' te gebruiken. Ook als de gewrichtsklachten met DMARD's onvoldoende onder controle zijn, kan volgens verschillende richtlijnen een NSAID worden ingezet, eventueel in afwachting van het effect van een andere DMARD. Langdurig continu gebruik van een NSAID dient zo veel mogelijk te worden vermeden. Slechts bij sommige RA-patiënten is langdurige onderhoudstherapie met NSAID's geïndiceerd met als doel het subjectieve welbevinden te verbeteren en klachten van pijn en stijfheid te verminderen.

Preventie van maagschade

Indien patiënten met een verhoogde kans op maagcomplicaties een NSAID nodig hebben, is het nemen van een preventieve maatregel noodzakelijk bij NSAID-gebruikers (CBO 2003):

- ouder dan 70 jaar; of
- met een peptisch ulcus (of complicaties daarvan) in de voorgeschiedenis.

Bij ulcuslijden in de voorgeschiedenis moet worden nagegaan of er een mogelijk onbehandelde *Helicobacter pylori*-infectie bestaat, om deze bij een positieve uitslag alsnog eerst te behandelen.

Een preventieve maatregel dient serieus te worden overwogen als sprake is van een van de volgende risicofactoren:

- leeftijd tussen 60 en 70 jaar;
- ernstige comorbiditeit, zoals invaliderende reuma, hartfalen en diabetes mellitus;
- noodzakelijk langdurig gebruik van een hoge dosering van een NSAID;
- gelijktijdig gebruik van orale glucocorticoiden of een SSRI;
- gelijktijdig gebruik van (laaggedoseerd) acetylsalicylzuur of anticoagulantia.

Bij aanwezigheid van een of meer risicofactoren wordt ter vermindering van de kans op gastro-intestinale complicaties aanbevolen het NSAID te combineren met een protonpompremmer of misoprostol (Rostom 2000).

Alleen van misoprostol is een reductie van de kans op het ontstaan van NSAID-gerelateerde maagcomplicaties aangetoond, terwijl een maagparend effect van protonpompremmers vooral in endoscopieonderzoeken is aangetoond. Het nadeel van de combinatie van een NSAID met misoprostol is het frequent optreden van buikpijn, diarree, misselijkheid en soms braken (bij circa 30%). Protonpompremmers hebben deze bijwerkingen niet en worden veel beter verdragen. Daarom wordt deze combinatie in de praktijk vaker gebruikt.

Ook kan bij een verhoogd risico voor de maag (zonder verhoogd cardiovasculair risico; zie hieronder) het voorschrijven van een selectieve COX-2-remmer worden overwogen (ACR 2002). Zie hiervoor ook de CBO-richtlijn *NSAID-gebruik en preventie van maagschade* (CBO 2003).

Tevens kan om de NSAID-dosering relatief laag te houden en daardoor het risico voor de maag te verkleinen, volgens enkele richtlijnen worden overwogen een NSAID met paracetamol te combineren ('expert opinion').

Cardiovasculair risico

De subgroep van de coxibs zou volgens enkele onderzoeken een grotere kans geven op trombotische hart- en vaatincidenten (zoals CVA en myocardinfarct) dan de gewone NSAID's (Jones 2005, Garcia Rodriguez 2005). In verband daarmee zijn volgens de EMEA de coxibs gecontra-indiceerd bij patiënten met ischemische hartziekte en/of cerebrovasculaire aandoeningen (CVA, TIA) en bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden. Tevens is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van COX-2-remmers aan patiënten met risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken. De coxibs kunnen wel worden voorgeschreven aan patiënten zonder verhoogd cardiovasculair risico (EMEA, juni 2005).

Volgens de FDA gaan niet alleen de coxibs, maar ook de conventionele NSAID's (afhankelijk van dosering en gebruiksduur) gepaard met een verhoogd risico van een cardiovasculair incident. Daarom besloot men hiervoor een waarschuwing te laten opnemen in de bijsluiterteksten van alle NSAID's (FDA 2005). Opmerkelijk genoeg heeft de EMEA op grond van dezelfde gegevens in 2005 niet besloten dat er een verhoogd cardiovasculair risico is bij de conventionele NSAID's (EMEA, oktober 2005). Deze discrepantie wordt wellicht verklaard door het feit dat er toen nog weinig data beschikbaar waren over het

risico van hart- en vaatziekten bij deze NSAID's. Een jaar later (oktober 2006) blijkt EMEA echter op grond van nieuwe onderzoeksresultaten te komen tot de conclusie dat het niet kan worden uitgesloten dat niet-selectieve NSAID's een geringe toename van het absolute risico van trombotische incidenten kunnen geven, vooral als ze worden gebruikt in hoge doseringen en voor langere tijd (EMEA 2006).

Ook wordt de hierboven genoemde maatregel van de FDA ondersteund door enkele zeer recente onderzoeken (McGettigan 2006, Kearney 2006, Cannon 2006, Chan 2006, Helin-Samivaara 2006). Zonder hier op de details van deze onderzoeken in te gaan, laten ze zien dat er nauwelijks verschil is tussen het cardiovasculaire risico van de conventionele NSAID's en dat van de coxibs. Wel zijn er verschillen tussen de individuele geneesmiddelen. Zo lijken naproxen en celecoxib niet of nauwelijks gerelateerd te zijn aan een verhoogd risico.

Conclusies

Niveau I	Het is aangetoond dat NSAID's bij patiënten met reumatoïde artritis effectief zijn ter vermindering van de klachten van pijn en stijfheid. A1 CBO 2003, Deeks 2002, Garner 2002
Niveau I	Klinisch relevante verschillen in effectiviteit tussen diverse NSAID's onderling zijn op groepsniveau niet aangetoond. A1 CBO 2003, Deeks 2002, Garner 2002
Niveau I	De klinisch meest relevante bijwerkingen van de NSAID's betreffen de maag. Het is aangetoond dat de COX-2-selectieve NSAID's veiliger zijn voor de maag dan de niet-selectieve NSAID's. A1 CBO 2003, Deeks 2002, Garner 2002
Niveau I	Het is aangetoond dat zowel de selectieve COX-2-remmers als de conventionele NSAID's geassocieerd zijn met een verhoogd cardiovasculair risico. A1 EMEA 2005, Garcia Rodriguez 2005, Jones 2005, Kearney 2006, McGettigan 2006, Cannon 2006 B Chan 2006, Helin-Samivaara 2006

Overige overwegingen

NSAID's verschillen in de frequentie van voorkomen van bepaalde bijwerkingen. Zo geven de selectieve COX-2-remmers enerzijds minder vaak klinisch relevante maagschade, maar anderzijds mogelijk een iets grotere kans op een trombotisch vaatincident.

Daarom wordt de keuze van het NSAID in sterke mate bepaald door de comorbiditeit (vooral het gastro-intestinale en het cardiovasculaire risicoprofiel) van de patiënt. In de klinische praktijk worden NSAID's vaak gebruikt door ouderen met pijnklachten van het bewegingsapparaat. Aangezien ouderen op grond van hun leeftijd een verhoogde kans hebben op het krijgen van een NSAID-geïnduceerde maagcomplicatie én van een cardiovasculair incident, is voor hen bij het voorschrijven van een NSAID een zeer zorgvuldige afweging van voor- en nadelen noodzakelijk (Scheiman 2005). Aangezien patiënten met RA bovendien een verhoogde kans hebben op coronairlijden en ook op nierfunctiestoornissen (Warrington 2005), is deze afweging van nog groter belang. De discussie over welk NSAID het beste gecombineerd kan worden met acetylsalicylzuur als trombocytenagregatieremmer op cardiovasculaire indicatie (voor het geval het gebruik van een NSAID echt onvermijdelijk is) is nog niet uitgekristalliseerd. Hierbij speelt niet alleen de risicotename van een maagbloeding een rol, maar ook de directe interactie tussen acetosal en het NSAID, zoals inmiddels bij ibuprofen bekend is. Het NHG adviseert in dit geval (in de herziene FTR Pijnbestrijding 2007) diclofenac, terwijl anderen dan liever naproxen zouden geven.

Aanbevelingen

- NSAID's hebben voor symptomatische behandeling van reumatoïde artritis vooral een plaats in de beginfase van de ziekte zo lang de patiënt nog niet optimaal is ingesteld op een DMARD.
- NSAID's worden ook in een latere fase van reumatoïde artritis ingezet als de behandeling met DMARD's (nog) onvoldoende resultaat oplevert.
- Bij sommige patiënten met reumatoïde artritis is langdurige onderhoudstherapie met een NSAID geïndiceerd ter verbetering van het welbevinden en ter vermindering van pijn en stijfheid.
- Het voorschrijven van NSAID's is vooralsnog gecontra-indiceerd bij patiënten met ischemische hartziekte en/of cerebrovasculaire aandoeningen (CVA, TIA) en bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden. Terughoudendheid is geboden bij patiënten met een verhoogd risico van hart- en vaatziekten zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes en roken.
- Als er geen sprake is van een verhoogd cardiovasculair én gastro-intestinaal risico, is een conventioneel NSAID eerste keus. Zijn beide risico's wel verhoogd, dan wordt NSAID-gebruik afgeraden.
- Als beide risico's verhoogd zijn én NSAID-gebruik onvermijdelijk is, wordt de combinatie van een conventioneel NSAID met een maagbeschermer (protonpompremmer of eventueel misoprostol) of een selectieve COX-2-remmer aanbevolen.

Literatuur

- American College of Rheumatology (ACR). Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-36.
- Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatic arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.
- Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113:1578-87.
- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325:619-26.
- EMEA. European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors (Press release 27 June 2005). www.emea.eu.int/Cox2inhibitors.htm.
- EMEA. European Medicines Agency update on NSAID's (Press release 17 October 2005). <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/29896405en.pdf>.
- EMEA. European Medicines Agency. Opinion of the CHMP for non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Scientific conclusions (18 October 2006). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/nsaids.pdf>.
- FDA. US Food and Drug Administration Executive summary report: Analysis and recommendations for agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risks (Press release April 2005). www.fda.gov/cder/drug/infopage/cox2/NSAIDdecisionMemo.pdf.
- Folmer H, Draijer LW, Verduijn MM. NHG-Farmacotherapeutische Richtlijn Pijnbestrijding (Juli 2005). <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/FTR/Pijnbestrijding.html>.
- Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *BMC Medicine* 2005; doi:10.1186/1741-7015-3-17.
- Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Shea B, Towheed T, et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art.no.: CD003831.
- Gotzsche PC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2000;320:1058-61.
- Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Grönroos JM, Klaukka T, Idänpään-Heikkilä JE, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27:1657-63.
- Jones SC. Relative thrombotic risks associated with COX-2 inhibitors. *Ann Pharmacother* 2005;39:1249-59.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Richtlijn NSAID-gebruik en preventie van maagschade. Utrecht, 2003. www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/richtlijnnsaid.pdf/view.
- Lagro HAHM, Van den Bosch WJHM, Bohnen AM, Van de Boogaard H, Flikweert S, Wiersma Tj. NHG-Standaard Reumatoïde artritis (eerste herziening, tweede versie). Huisarts Wet 2002;45(10):534-43. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M41/start.htm>.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:E1-12.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of cyclo-oxygenase II selective inhibitors for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. NHS Technical Appraisal Guidance No. 27. Issue date July 2001. www.nice.org.uk/page.aspx?o=18033 of www.nice.org.uk/pdf/coxiifullguidance.pdf.

- Prodigy Guidance – Rheumatoid arthritis. Published January 2003; last revised July 2005. www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Rheumatoid%20arthritis.
- Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review/Cochrane-review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.
- Scheiman JM, Fendrick AM. Practical approaches to minimizing gastrointestinal and cardiovascular safety concerns with COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Arthritis Res Ther* 2005;7(S4):23-9.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis. Sign Publication No. 48. December 2000. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltekst/48/index.html.
- Simon LS, Lipman AG, Jacox AK, Caudill-Slosberg M, Gill LH, Keefe FJ, et al. Pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. 2nd ed. Glenview (IL): American Pain Society (APS); National Guideline Clearinghouse 2002.
- Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, Lymp JF, Kopecky SL, Goronzy JJ, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2005;7:984-91. Online: <http://arthritis-research.com/content/7/5/R984>.
- www.guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3691&nbr=002917&string=pain+AND+rheumatoid.

3.2 Wat is de effectiviteit van tweedelijs antireumata als monotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis?

Inleiding

De medicamenteuze behandeling van RA is de laatste decennia ingrijpend veranderd. Dit komt enerzijds door het ter beschikking komen van nieuwe tweedelijs antireumata, de ‘disease-modifying antirheumatic drugs’ (DMARD’s) en de specifieke doelgerichte therapieën c.q. de ‘biologicals’, in het bijzonder TNF α -blokkers. Anderzijds is de beschikbaarheid van kwalitatief hoogstaande onderzoeken met uniforme klinische uitkomstparameters een belangrijke impuls geweest. De tweedelijs antireumata zijn onder te verdelen in glucocorticoïden (predni(sol)on, methylprednisolon-infuus), conventionele DMARD’s s.s. (methotrexaat, leflunomide, sulfasalazine, azathioprine, hydroxychloroquine, goud, penicillamine) en de biologicals, bestaande uit anti-TNF α -middelen (etanercept, adalimumab, infliximab), interleukine-1-remmer (IL-1-RA), en de B-celremmer, anti-CD20 (rituximab), alsook de T-celactivatieremmer, anti-CTLA4 (abatacept). Voor de behandeling van RA hebben sommige van deze preparaten zich volgens moderne normen evident bewezen (zie hiervoor *tabel 1*), en zijn andere juist in gebreke gebleven. De laatste twee biologicals zijn nog maar net geregistreerd en hebben derhalve nog niet een duidelijke plaats in de praktijk verworven. Hun positie lijkt gelegen vooral na falen op anti-TNF α -middelen, in combinatie met methotrexaat. Wat betreft de indicatie voor het starten met DMARD’s, wordt het aanbevolen om zo snel mogelijk te starten. Dit betekent dat er ook al kan worden begonnen met een DMARD-behandeling of corticosteroïd bij klinische verdenking op RA (indien sprake is van ‘likely’ RA). Een snelle behandeling heeft immers een gunstig effect op het ziektebeloop en het tegengaan van progressie van gewrichtsschade. Tevens zijn er aanwijzingen dat ook bij

patiënten met een ongedifferentieerde artritis een vroege DMARD-behandeling een positief effect heeft op het ziektebeloop en het ontstaan van gewrichtsschade (PROMPT-studie) (van Dongen 2007).

Samenvatting van de literatuur

Glucocorticoïden

De laatste jaren worden aan glucocorticoïden ‘disease-modifying’ effecten toegeschreven. Zie *paragraaf 3.3* voor informatie over monotherapie met glucocorticoïden.

Klassieke DMARD’s

Leflunomide

Leflunomide is een isoxazolderivaat dat de laatste jaren in gebruik is geraakt bij RA. In klinische onderzoeken verbetert leflunomide klinische uitkomstparameters en vertraagt het middel radiologische progressie, wat al meetbaar is na zes en twaalf maanden therapie (Hewitson 2000, Osiri 2003, Li 2004). Na een interval van twee jaar zijn klinische effecten van monotherapie met leflunomide vergelijkbaar met monotherapie met methotrexaat (MTX) of sulfasalazine (SSZ). Wel worden er meer intolerantieproblemen, diarree en absorptiestoornissen gesignaleerd bij leflunomidegebruik dan bij gebruik van MTX of SSZ.

Methotrexaat

Gedurende ruim twee decennia is methotrexaat (MTX) in gebruik bij RA, aanvankelijk in lage doseringen, en zonder standaard foliumzuursuppletie. Het heeft enkele jaren geduurd alvorens MTX eerste keus is geworden voor het merendeel van de RA-patiënten in weekdoseringen van 7,5 mg p.o. tot 25 à 30 mg i.m. of s.c. Het klinische effect van MTX treedt in de regel binnen twee maanden op.

Het exacte werkingsmechanisme van MTX is niet bekend. MTX is een antagonist van foliumzuurafhankelijke enzymen die betrokken zijn bij DNA- en RNA-synthese. Het verhindert de reductie van dihydrofoliumzuur tot tetrahydrofoliumzuur, hetgeen een essentiële stap is bij de synthese van nucleïnezuren en bij de celdeling. Ook is beschreven dat het cytokinen en arachidonzuur remt, en ook effecten heeft op proteolytische enzymen.

Ten aanzien van het anti-inflammatoir effect van MTX wordt dit voor een belangrijk deel toegeschreven door een verhoging van het intra- en extracellulaire adenosine. Hierdoor vindt er een toename plaats van het intracellulaire cAMP, wat voor een anti-inflammatoir effect zorgt: vermindering van tumour necrosis factor (TNF) en interleukinsecretie. Kortom het adenosine-gemedieerde anti-inflammatoir effect speelt een belangrijke rol in het anti-inflammatoir werkingsmechanisme van MTX (Rixen 2006, Swierkot 2006).

Als MTX vroeg wordt ingezet, in de zogenoemde ‘window of opportunity’, heeft het een gunstig effect bij actieve RA op alle klinische eindpunten, inclusief op röntgenologische

progressie (Alarcon 2000). Gemiddeld genomen kan met MTX als monotherapie 20% van de patiënten met vroege RA in remissie raken versus 5% van de patiënten met gevorderde RA indien gedefinieerd als ACR70-respons (Scott 2006). MTX kan echter slechts worden gegeven als er geen kinderwens bestaat dan wel adequate anticonceptie maatregelen zijn getroffen, en als er geen sprake is van (bekende) intolerantie of eventuele andere contra-indicaties (leverfunctiestoornissen of ernstige nierfunctiestoornis) bestaan. MTX wordt bij voorkeur gegeven met standaard minimaal 5 mg/wk foliumzuursuppletie (Van Ede 2001). Immers, er treden significant minder MTX-geassocieerde bijwerkingen op als er standaard foliumzuursuppletie wordt gegeven. In de praktijk geeft men een variëteit van profylactische foliumzuurdoseringen, van 0,5 mg foliumzuur per dag tot 15 mg per week.

In de Cochrane-review zijn vijf onderzoeken naar MTX met 300 patiënten met veelal gevorderde RA geïncordeerd (Suarez-Almazor 1998). Er werd een statistisch significant voordeel gevonden voor MTX indien vergeleken met placebo. Statistisch significante verschillen werden gevonden voor eigenlijk alle aan ziekteactiviteit geassocieerde maten. Het gestandaardiseerde gewogen verschil tussen MTX en placebo voor de verschillende uitkomstmaten is significant en relevant: de 'effect size' varieert tussen -0,43 en -1,5. Er zijn geen verschillen gevonden in het totale aantal patiënten dat zich onttrekt aan therapie of in het aantal uitvallers (OR=0,95); bij MTX is de kans op staken van therapie driemaal verhoogd door bijwerkingen (OR=3,47) en viermaal verlaagd door uitblijvende respons (OR=0,22). Ruim 20% van patiënten behandeld met MTX onttrekt zich aan therapie vanwege bijwerkingen in vergelijking met slechts 7% in de placebogroep. MTX heeft voor RA-patiënten een substantieel klinisch en statistisch significant voordeel en dit wordt al op de korte termijn gezien. Dit is in meta-analysen vooral voor de gevorderde RA vastgesteld.

Sulfasalazine

Salazopyrine ofwel sulfasalazine (SSZ) is jarenlang het meest favoriete antireumaticum geweest, nadat het aanvankelijk bij inflammatoire darmziekten werd toegepast. Effectiviteit tegen RA is gebaseerd op zes goede onderzoeken met 468 patiënten (Suarez-Almazor 2000a). Er werd een statistisch significant voordeel gevonden voor sulfasalazine indien vergeleken met placebo ten aanzien van gevoelige (TJC) en gezwollen (SJC) gewrichten, pijn en bezinking. Voor bezinking was het gemiddelde verschil -18 mm. Wel werden er significant meer onttrekkingen aan therapie gezien vanwege bijwerkingen (OR=3,0). Bij placebobehandeling werd er viermaal vaker gestopt met behandeling wegens gebrek aan effectiviteit. Al met al heeft SSZ een klinisch en statistisch significant voordeel op de ziekteactiviteit gedurende gemiddeld vier jaar bij RA. De effectiviteit op het algeheel welbevinden en afremming van de radiologische progressie zijn niet geheel duidelijk, maar lijken niet al te groot, aldus de Cochrane-review. Weinblatt verrichtte een meta-analyse (Weinblatt 1999): 15 RCT's naar RA met SSZ (2 g/dag gemiddelde dagdosis, 36 weken gemiddelde follow-up) als behandeling. In acht onderzoeken werd een echte placebogroep (PL) geïncordeerd, in twee werd een groep gebruikt met hydroxychloroquine (HCQ) (350 mg/dag gemiddelde dagdosis), in

drie werd een groep opgenomen met D-penicillamine (D-Pen) (667 mg/dag gemiddelde dagdosis), en in vier onderzoeken een groep met aurothiomalaat of aurothioglucose (GST) (50 mg/wk). Vergeleken met placebo was SSZ superieur in het verbeteren van bezinking, duur van ochtendstijfheid, pijn op de 'visual analogue scale' (VAS Pijn), aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten (TJC en SJC), en 'patient global assessment'. Dat patiënten zich onttrekken wegens bijwerkingen werd voornamelijk gezien bij SSZ (24%); bij placebobehandeling was dit slechts 7% ($p<0,0001$). Het stoppen vanwege ontbreken van effect werd daarentegen minder vaak gezien bij SSZ (8%) in vergelijking met 21% bij placebo ($p<0,0001$). In vergelijking met hydroxychloroquine tenderde SSZ tot minder stoppers vanwege gebrek aan effectiviteit.

Biologicals

Anti-TNF α -middelen

De rol voor de kliniek van verscheidene pro- en anti-inflammatoire cytokinen is de laatste decennia ontrafeld. De cytokines werken in het micromilieu waar ze worden gemaakt door locoregionaal te binden aan de celmembranen. Door biotechnologische vooruitgang is het mogelijk antilichamen te construeren die binden aan een van de pro-inflammatoire cytokines, TNF α . Gebleken is dat TNF-blokkade bij RA klinisch zeer effectief is. Er zijn momenteel drie TNF α -blokkers bruikbaar voor de klinische praktijk, en wellicht binnenkort een vierde gepegyleerde vorm:

1. infliximab, een chimeer TNF-bindend monoklonaal antilichaam met een humaan IgG1-Fc-deel en een TNF-bindend deel met muizen-aminozuurordening die bij RA altijd in combinatietherapie met MTX wordt gegeven;
2. adalimumab, een volledig humaan (derhalve minder immunogeen) TNF-bindend monoklonaal antilichaam;
3. etanercept, een construct bestaande uit twee TNF-receptoren gebonden aan het Fc-gedeelte van humaan IgG.
4. Polyethyleenglycol (PEG) met gehumaniseerd Fab levert een nieuw antiTNF-construct: certolizumab pegol.

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 lymfotoxiciteit.

Een groot aantal onderzoeken vergelijkt de TNF-blokker met MTX als 'placebo'-behandeling (onvoldoende respons). Hierin is aangetoond dat de TNF-blokkers infliximab, maar dan gegeven in combinatie met methotrexaat, etanercept in mono- of combinatietherapie maar ook adalimumab in mono- of combinatietherapie, alledrie qua effectiviteit vergelijkbaar zijn (Blumenauer 2003, Hochberg 2003, Navarro-Sarabia 2005). Omdat de TNF-blokkers meer effectief zijn wanneer ze gegeven worden in combinatie met een DMARD (meestal MTX), worden de anti-TNF-regimes bij voorkeur gecombineerd met MTX. Zie hiervoor *paragraaf 3.4* over combinatietherapie. Monotherapie met

TNF-blokkers wordt slechts sporadisch beschreven (zie hiervoor de meta-analyse van Navarro-Sarabia en Moreland 1997).

Anti IL1

Interleukine 1 (IL1) is een belangrijke cytokine in het bevorderen van botbeschadiging bij RA. Het remmen van dit systeem via de receptorantagonist (IL1-RA) wordt in het algemeen goed verdragen, doch is slechts matig effectief. Het wordt zowel gebruikt in monotherapie als in combinatietherapie met methotrexaat (Clark 2004, Cohen 2004, Furst 2004): IL1-RA 150mg/dg geeft een ACR20 in 43% van de gevallen versus 27% ($p < 0,02$) bij placebo, hetgeen een 'number needed to treat' (NNT) van 6,25 suggereert. Tevens veroorzaakte het een vermindering van 59% in nieuwe boterosies vergeleken met controlepersonen (Furst 2004, Bresnihan 1998). Er werden frequent, tot wel 10% (bij de dosering 150 mg IL1-RA s.c.), lokale injectiereacties gezien en slechts weinig ernstige bijwerkingen. Een langere follow-up is echter noodzakelijk voor een betrouwbare beoordeling.

Anti-CD20 en Anti-CD80/CD86

Effectief, en heden ook ter beschikking, blijkt het monoklonale middel anti-CD20, rituximab, waarmee B-celdepletie wordt nagestreefd (Edwards 2004). Echter, rituximab is geregistreerd voor de combinatiebehandeling met MTX. Zie derhalve *paragraaf 3.4* over combinatietherapie. Recent is aan het arsenaal abatacept toegevoegd, een remmer van het co-stimulatoire T-celsignaal CD80/86 met CD28 door competitieve binding aan het membraangebonden CD80/CD86 dat nodig is voor volledige T-celactivatie (Genovese 2005). Zie hiervoor ook *paragraaf 3.4* over combinatietherapie.

Klassieke minder gebruikte DMARD's

Aurothioglucose/thiomalaat

Vanaf 1943 tot 2001 is aurothioglucose (ATG) het belangrijkste parenterale goudpreparaat op de Nederlandse markt. In 2001 is dit wegens commerciële redenen van de Nederlandse markt gehaald, sindsdien kan men slechts aurothiomalaat (ATM) voorschrijven. Over ATG en ATM zijn meer dan 50 RCT's beschikbaar. Beide preparaten gelden als vergelijkbaar wat betreft tweejaarselectiviteit (Lawrence 1976). In een recent onderzoek werd MTX in een lage dosering vergeleken met ATM. Er werd een equivalente effectiviteit gevonden, maar meer toxiciteit voor ATM dan voor MTX (mediane dosering slechts 10 mg/wk) (Hamilton 2001). Een groot deel van RA-patiënten (ongeveer 40%) stopt binnen een jaar met ATG of ATM, vanwege dermatitis, proteïnurie, hematologische afwijkingen (pancytopenie) of nefrotisch syndroom (Sigler 1974). Als monotherapie verdient ATM een plaats na MTX, tenzij er contra-indicaties voor MTX bestaan.

Azathioprine

Azathioprine wordt al langer in de reumatologie gebruikt en heeft bij RA een statistisch significant gunstig effect op de ziekteactiviteit ten aanzien van gewrichtsscores en bezinking. Dit bewijs is echter gebaseerd op een klein aantal patiënten, geïncludeerd in

oudere onderzoeken van 1972 tot 1981. Drie onderzoeken met een totaal van 81 patiënten werden geïncludeerd in de analyse (Suarez-Almazor 2000b). Veertig patiënten werden gerandomiseerd naar azathioprine en 41 naar placebo. Het gestandaardiseerde gewogen gemiddelde verschil tussen de twee behandelingen bedroeg -0,98 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) -1,45 tot -0,50). Wegens bijwerkingen onttrokken meer patiënten zich aan behandeling in de azathioprinegroep dan in de placebogroep: odds ratio (OR)=4,56 (95%-BI 1,16-17,85). Effecten op de langere termijn wat betreft functionele status en radiologische progressie zijn niet te evalueren door de gebrekkige data.

Ciclosporine A

Het van oorsprong schimmelderivaat met immunosuppressieve eigenschappen remt de T-lymfocyten en de productie van cytokinen. Het is gebleken dat ciclosporine als DMARD werkt tegen RA. Aanvankelijk gaf men in het onderzoek van Van Rijthoven hoge doseringen van 10 mg/kg/dg ciclosporine A (CyA) (Van Rijthoven 1986), maar de dosering moest vervolgens veelal worden verlaagd wegens bijwerkingen, zoals hypertensie en stijging van de creatinineconcentraties. Daarna werden de startdoseringen van CyA in de onderzoeksdesigns verlaagd om bij uitblijven van bijwerkingen en onvoldoende effectiviteit de dosering alsnog te verhogen. In enkele placebogecontroleerde onderzoeken zijn deze lage startdoseringen gebruikt (2,5-5 mg/kg/dg) (Tugwell 1990, Dougados 1988, Forre 1994) en in de meta-analyse verwerkt (Wells 2005). De klinische effectmaten en optredende bijwerkingen variëren sterk in de verschillende onderzoeken. CyA wordt beschouwd als een matig sterk werkend DMARD. De radiologische data komen van het onderzoek van Forre (1994): 61 RA-patiënten met CyA versus 61 met placebo werden 48 weken gevolgd. Er was een verandering in de erosiescore van -0,97 (95%-BI -1,87 tot -0,07) ten faveure van CyA. Toxiciteitsverschijnselen traden frequenter op bij gebruik van CyA dan van placebo.

Hydroxychloroquine

De van oorsprong antimalariamiddelen chloroquine en hydroxychloroquine zijn werkzaam gebleken tegen RA (Furst 1999). Bij 208 veelal seronegatieve vroege RA (gemiddelde duur van RA 1,5 jaar) werd gedurende 24 weken de klinische respons onderzocht. Hogere doses gaan gepaard met een grotere kans op respons, die kan oplopen tot 64%. Ongeveer 15% van de patiënten moest de behandeling staken wegens bijwerkingen. De, vooral gastro-intestinale bijwerkingen zijn dosisgerelateerd, de zelden voorkomende oogheelkundige bijwerkingen zijn dat niet. Over remming van radiologische progressie met hydroxychloroquine als monotherapie is niet veel bekend. De bevindingen van het onderzoek van O'Dell (2001) komen overeen met bovengenoemd onderzoek.

Sporadisch gebruikte klassieke DMARD's

Cyclofosfamide

Het cytostaticum cyclofosfamide heeft een klinisch evident en statistisch significant gunstig effect op de ziekteactiviteit, vergelijkbaar met antimalariapreparaten of sulfasalazine, maar blijkt minder effectief dan methotrexaat (Suarez-Almazor 2000c). De potentiële toxiciteit is echter dermate ernstig dat het gebruik ervan beperkt blijft. Het gebruik wordt mede beperkt

door de goede risico-batenratio van de andere antireumatica. Een totaal van 70 patiënten werd geïncludeerd in de gepoolde analyse van twee onderzoeken: 31 kregen er cyclofosfamide. Een statistisch significant voordeel werd gevonden voor cyclofosfamide indien vergeleken met placebo ten aanzien van TJC en SJC. Het verschil in bezinking bleek ook in het voordeel van het cytostaticum, maar bereikte geen statistische significantie (-12 mm, 95%-BI: -26-2,5). In één onderzoek werd remming gemeld van radiologische progressie, uitgedrukt in het aantal patiënten dat nieuwe of verslechtering van erosies ontwikkelde. Bij de patiënten die placebo kregen was de kans dat zij de therapie staakten zes keer hoger dan bij de patiënten die cyclofosfamide kregen. Onttrekking aan therapie wegens bijwerkingen werd daarentegen vaker in de cyclofosfamidegroep gezien (OR=2,9), hoewel dit verschil niet significant bleek te zijn. Als bijwerkingen van cyclofosfamide werden gezien: hemorrhagische cystitis (14%), misselijkheid en braken (58%), alopecia (26%), herpeszosterinfectie (5%), maar soms ook wel leukopenie, trombocytopenie en amenorroe.

D-penicillamine

D-penicillamine is een vroeger veel toegepast doch toxisch antireumaticum. De Cochrane-review bevat zes onderzoeken waarbij 425 patiënten gerandomiseerd zijn voor D-penicillamine en 258 voor placebo (Suarez-Almazor 2000d). De uitkomstmaten werden beperkt tot een termijn van zes maanden en gestratificeerd voor D-penicillaminedoseringen: laag (<500 mg/dag), middelmatig (500 tot <1000 mg/dag) en hoog (1000 mg/dag of hogere doseringen). Er werd een statistisch significant voordeel gevonden voor behandeling met D-penicillamine in vergelijking met placebo, en wel voor de drie gangbare doseringen op de meeste uitkomstparameters, inclusief TJC, pijn, 'physician's global assessment' en bezinking. Het aantal onttrekkingen aan de behandeling was significant hoger in de groepen met hogere en middelmatige doseringen van D-penicillamine (OR=1,63 en 2,13 respectievelijk), meestal door toename van bijwerkingen (OR=2,60 en 4,95 respectievelijk). D-penicillamine is sinds een aantal jaren niet meer in Nederland verkrijgbaar.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat MTX een klinisch en radiologisch effectief DMARD is bij patiënten met reumatoïde artritis met veelal beheersbare risico's van bijwerkingen. <i>A1 Suarez-Almazor 1998, Alarcon 2000</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat foliumzuursuppletie bij patiënten die worden behandeld met MTX een vermindering geeft van het optreden van leverenzymstoornissen. <i>A1 Van Ede 2001</i>

Niveau 1	Het is aangetoond dat leflunomide een klinisch en radiologisch effectief DMARD is bij patiënten met reumatoïde artritis, maar bijwerkingen zijn regelmatig een bezwaar. <i>A1 Hewitson 2000, Osiri 2003, Li 2004</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat sulfasalazine (SSZ) een klinisch en radiologisch effectief DMARD is bij patiënten met reumatoïde artritis. <i>A1 Suarez-Almazor 2000a (aanvullen RCT's na SR)</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat azathioprine een klinisch effectief DMARD is bij patiënten met reumatoïde artritis, er zijn onvoldoende gegevens om het effect op radiologische progressie te evalueren. <i>A2 Suarez-Almazor 2000b</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat cyclofosfamide een klinisch en radiologisch effectief DMARD is bij patiënten met reumatoïde artritis, maar een hoge toxiciteit heeft. <i>A1 Suarez-Almazor 2000c, Suarez-Almazor 2000d</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat bij patiënten met reumatoïde artritis de TNF-blokkers etanercept en adalimumab klinisch en radiologisch effectief zijn. <i>A1 Navarro-Sarabia 2005, Torrance 2004</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat bij patiënten met reumatoïde artritis anakinra enig effect heeft, zowel op klinische activiteitsparameters als op radiologische progressie. <i>A1 Bresnihan 1998, Furst 2004</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat bij patiënten met reumatoïde artritis ciclosporine A enig klinisch en radiologisch effect heeft. <i>A1 Blumenauer 2003, Wells 2005</i>

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij patiënten met reumatoïde artritis intramusculair toegediende goudpreparaten klinisch en radiologisch effectief zijn, maar bijwerkingen zijn regelmatig een bezwaar. <i>A1 Alarcon 1992, Rau 1998, Blumenauer 2003</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met reumatoïde artritis hydroxychloroquine enig klinisch effect heeft, maar het effect op remming van radiologische progressie is onduidelijk. <i>C Blumenauer 2003</i>

Overige overwegingen

Mortaliteit

RA-patiënten lopen bij een hoge ziekteactiviteit grotere risico's op het ontwikkelen van lymforeticulaire maligniteiten (tot zes keer hoger), infecties, maar ook cardiovasculaire aandoeningen. Methotrexaat is in staat enerzijds het risico van lymforeticulaire maligniteiten te normaliseren (mits er goede respons is op ziekteactiviteit) en anderzijds de cardiovasculaire mortaliteit met 70% te reduceren (Choi 2002).

Economisch

De biologicals zijn op jaarbasis prijzige therapieën indien vergeleken met de oudere alsook de recentelijker ontwikkelde klassieke DMARD's. Goede macro-economische onderzoeken naar de gevolgen van het al dan niet geven van deze prijzige therapieën versus klassieke DMARD's zijn echter niet voorhanden. Daarnaast hebben de biologicals een hoge mate van effectiviteit, patiëntsatisfactie en vooralsnog, behoudens een lichte toename van infecties, erg weinig bijwerkingen indien vergeleken met de klassieke DMARD's.

Toxiciteit beperkt gebruik

Vanwege toxiciteit van cyclofosfamide en de ongunstige risk-benefitratio van azathioprine en d-penicillamine hebben deze geen voorkeur boven de andere DMARD's.

Aanbevelingen

Voor aanbevelingen wordt verwezen naar *paragraaf 3.5, Optimale medicamenteuze strategie*.

Literatuur

- Alarcon GS, Bartolucci AA. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or minocycline. *J Rheumatol* 2000;27(2):530-4.
- Alarcón GS, López-Méndez A, Walter J, Boerbooms AM, Russell AS, et al. Radiographic evidence of disease progression in methotrexate treated and nonmethotrexate disease modifying antirheumatic drug treated rheumatoid arthritis patients: a meta-analysis. *J Rheumatol* 1992;19:1868-73.
- Blumenauer B, Cranney A, Clinch J, Tugwell P. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis: which drugs might make a difference? *Pharmacoeconomics* 2003;21(13):927-40.
- Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(4):845-53.
- Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
- Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-7.
- Clark W, Jobanputra P, Barton P, Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004;8(18):iii-x,1.
- Cohen SB, Strand V, Aguilar D, Ofman JJ. Patient- versus physician-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with recombinant interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(6):704-11.
- Dougados M, Awada H, Amor B. Cyclosporin in rheumatoid arthritis: a double blind, placebo-controlled study in 52 patients. *Ann Rheum Dis* 1998;47:127-33.
- Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
- Forre O, the Norwegian Arthritis Study Group. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine. *Arthritis Rheum* 1994;37:1506-12.
- Furst DE, Lindsley H, Baethge B, Botstein GR, Caldwell J, Dietz F, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. *Arthritis Rheum* 1999;42:357-65.
- Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26(12):1960-75.
- Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med* 2005;353(11):1114-23.
- Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD000189.
- Hamilton J, McInnes IB, Thomson EA, et al. Comparative study of intramuscular gold and methotrexate in a rheumatoid arthritis population from a socially deprived area. *Ann Rheum Dis* 2001;60:566-72.
- Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;294:1671-84.
- Hewitson PJ, Debroe S, McBride A, Milne R. Leflunomide and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. *J Clin Pharm Ther* 2000;25(4):295-302.
- Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl 2):ii13-16.
- Johnson CJ, Reilly KM, Murray KM. Etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2001;35(4):464-71.

- Lawrence JS. Comparative toxicity of gold preparations in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976;35:171-3.
- Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26(4):447-59.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:218-26.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
- Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3), CD005113.
- O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum* 2001;44:2235-41.
- Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003;30(6):1182-90.
- Riksen NP, Barrera P, van den Broek PHH, van Riel PLCM, Smits P, Rongen GA. Methotrexate modulates the kinetics of adenosine in humans in vivo. *Ann Rheum Dis* 2006;65:465-70.
- Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Progression in early erosive rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomized controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. *Br J Rheumatol* 1998;37:1220-6.
- Sigler JW, bluhm GB, Duncan H. Goldsalts in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1974;80:21
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998(2), CD000957.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000a(2), CD000958.
- Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000b(4), CD001461.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000c(4), CD001157.
- Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000d(4), CD001460.
- Swierkot J, Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacological Reports* 2006;58:473-92.
- Takken T, Van der Net J, Helden PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4), CD003129.
- Tugwell P, Bombardier C, Van Gent M, et al. Low-dose cyclosporine versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1990;335:1051-5.
- Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508-16.
- Van Ede AE, Laan RFJM, Rood MJ, Huizinga TWJ, Van de Laar MAFJ, Van Denderen CJ, et al. Effect of folic and folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515-24.
- Van Rijthoven A, Dijkmans BA, Goei Thé H, et al. Cyclosporine treatment for rheumatoid arthritis: a placebo controlled, double-blind, multicenter study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:726-31.

- Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A, et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* 1999;26(10):2123-30.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept. A recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
- Wells G, Hagenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for treating rheumatoid arthritis (Review). *The Cochrane Collaboration* 2005; Issue 3.
- Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006;355:704-12.
- Torrance GW, Tugwell P, Amorosi S, et al. Improvement in health utility among patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (a human anti-TNF monoclonal antibody) plus methotrexate. *Rheumatol* 2004;43:712-8.
- van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of Methotrexate Treatment in Patients With Probable RA: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1424-1432.

3.3 Wat is de effectiviteit van glucocorticoïden bij patiënten met reumatoïde artritis?

Inleiding

De laatste jaren is duidelijk aangetoond dat glucocorticoïden (GC) ‘disease-modifying’ effecten hebben. In deze paragraaf wordt ingegaan op de plaats die predniso(lo)n en andere glucocorticoïdregimes innemen bij de behandeling van RA. De laatste jaren is er meer duidelijkheid ontstaan over het werkingsmechanisme van GC (Buttgereit 2004, Huisman, 2006). GC kunnen in hoge doseringen specifieke non-genomische effecten uitlokken via membraangebonden glucocorticoïdreceptoren (mGCR) die snel reguleren, dat wil zeggen binnen seconden tot minuten. Daarentegen gaan ontstekingsremming en immunomodulatie voornamelijk via genomische mechanismen, in casu met beïnvloeding van DNA-transcriptie, en deze werken traag, dat wil zeggen niet binnen 30 minuten. De effecten van glucocorticoiden zijn derhalve doseringsafhankelijk. Tot 5-10 mg prednison per dag is relevant voor normale, fysiologische regelmechanismen. Dergelijke doseringen worden wel gebruikt in de onderhoudsbehandeling bij reumatische ziekten; GC binden dan aan de cytosolische GC-receptor. Tussen 7,5 en 30 mg prednison per dag leidt tot 100% verzadiging van de cytosol-gelokaliseerde receptor en leidt mogelijk ook al tot non-genomische activatie. GC-pulstherapie (>250 mg prednisolon/dg) leidt tot genomische en non-genomische activatie, wat van klinisch belang lijkt bij levensbedreigende reumatische ontstekingsbeelden. Op basis van deze inzichten lijkt het van belang klinisch toegepaste GC-schema's in vier groepen in te delen, zoals weergegeven in *tabel 2*. Voor de kliniek gebruiken we in het algemeen als lage doses GC <10 mg prednison per dag, als ‘intermediate’ doses GC van 10 tot 30 mg prednison per dag, enzovoort. In deze paragraaf worden besproken de lokale injecties, de systemische therapie van de intramusculaire, intraveneuze en orale toedieningen en de klinische effectmaten en reductie van radiologische progressie voor zover data voorhanden zijn.

Tabel 2 Relatie tussen klinische doseringen en cellulaire werkingsmechanismen

	Dagdosing ¹	Klinische toepassing
Laaggedoseerd	<10 mg	Chronische onderhoudstherapie bij RA
Middelmatig gedoseerd	10-30 mg	Initiële therapie bij chronische reumatische ontstekingen
Hoog gedoseerd	30-100 mg	Initiële therapie (bijv. COBRA-schema)
Pulstherapie	>250 mg één-enkele dagen	Ernstige levensbedreigende reumatische ontstekingsziekte

¹ Uitgedrukt in mg-prednison-equivalenten.

Samenvatting van de literatuur

Glucocorticoïden

Al langer worden verschillende doseringen glucocorticosteroïden (GC), met name predniso(lo)n, intermitterend gebruikt bij RA. Dit gebeurt vooral als de ziekte niet vlot op andere wijze adequaat kan worden bestreden. De laatste jaren worden aan GC 'disease-modifying' effecten toegeschreven. Aangezien deze middelen erg effectief zijn, zijn placebogecontroleerde onderzoeken naar kortetermijneffecten niet meer nodig (Gotzsche 2005). In tien onderzoeken heeft prednisolon (dosering <15 mg/dag) bij 320 RA-patiënten een duidelijk positief effect laten zien ten opzichte van placebo wat betreft het aantal pijnlijke gewrichten (gestandaardiseerde gemiddelde verschil 1,30; 95%-BI 0,78-1,83), pijn (gestandaardiseerde gemiddelde verschil 1,75; 95%-BI 0,87-2,64) en knijpkracht (gestandaardiseerde gemiddelde verschil 0,41; 95%-BI 0,13-0,69). Ook is sprake van radiologische remming, zoals blijkt uit verscheidene RCT's. In oorspronkelijk gemeten eenheden betreft het hier 12 (6 tot 18) pijnlijke gewrichten en 22 (5 tot 40) mmHg voor knijpkracht. Bij hoge GC-doseringen in het beginstadium van RA gegeven gedurende een korte periode kunnen wel langetermijnvoordelen worden bereikt (Van der Veen 1993, Boers 1997). In het individuele geval moeten potentiële nadelen van gebruik telkenmale worden afgewogen tegen de voordelen. In het onderstaande wordt hierop nader ingegaan, nadat eerst het werkingsmechanisme ter sprake komt.

Glucocorticoïdregimes

Bij 30-60% van de RA-patiënten wordt een GC (O'Dell, 2004) en dan veelal prednison voorgeschreven. GC-therapie kenmerkt zich door een gunstig effectiviteitsprofiel. GC's zijn niet prijzig, maar wel omstreden bij langdurig gebruik, vooral in hogere doseringen. Gebruikers lopen dan risico's op een veelheid van bijwerkingen, zoals ontregeling van de glucosehuishouding, infectieneiging, osteoporose en sporadisch osteonecrose. Bij RA worden veelal GC's gegeven: als initiële therapie vooral om snel klinische verbetering in subjectief welbevinden te verkrijgen, maar ook als onderhoudstherapie, in de vorm van intramusculaire injecties als overbruggingstherapie, en in de vorm van intra-articulaire injectietherapie ter bestrijding van lokale inflammatieverschijnselen. De verschillende doelen, in casu als overbruggingstherapie en als additionele therapie bij een DMARD-regime, dient men hierbij uit elkaar te houden.

Lokale, intra-articulaire injectietherapie

Gedurende decennia worden bij steriele artritis al lokaal injecties gegeven van micro-kristallijne glucocorticoïden (Hollander 1951). Intra-articulaire injecties met een GC worden primair gegeven om een snelle symptomatische verbetering te bereiken in een actief ontstoken gewricht. Het verdient de voorkeur een langwerkend depotpreparaat te kiezen (Emp Rheum Council 1957). Over schouderklachten en artritis van de knie is een systematische review voorhanden (Buchbinder 2003, Schumacher 2005). Intra-articulaire schouderinjecties voor een capsulitis adhesiva en lokale injecties voor 'rotator cuff'-ziekte, evenals intra-articulaire injecties in de knie lijken meerwaarde te hebben (Buchbinder 2003, Schumacher 2005). Er zijn echter slechts weinig vergelijkende onderzoeken voorhanden (Blyth 1994, Zulian 2004). Onlangs bleek triamcinolonhexacetonide (TH: tot 40 mg) meerwaarde boven triamcinolonacetonide (TA: tot 80 mg) te hebben, althans bij kinderen met juveniel idiopathische artritis. Binnen 24 maanden werd een recidief gezien bij 54% van de gewrichten geïnjecteerd met TA versus 15% van de gewrichten die met TH waren geïnjecteerd (Zulian 2004). Helaas is TH momenteel wereldwijd niet of nauwelijks meer verkrijgbaar. Wanneer meer dan driemaal per jaar een injectie nodig is, dient men te overwegen het DMARD-regime bij te stellen.

Onder zorgvuldige antiseptische maatregelen uitgevoerd, gebruikmakend van een 'no-touch'-techniek, is er een slechts zeer geringe kans op het introduceren van een bacteriële infectie (Jones 1993). Injecteren op basis van uitwendige herkenningspunten levert niet altijd een zuivere intra-articulaire injectie op, wat de bedoelde gunstige reactie nadelig zou kunnen beïnvloeden (Grassi 1999). Derhalve is er een toenemende interesse in echografische technieken. Ook kan men het effect van de injectie wellicht verhogen door de patiënt een rustperiode van een tot twee dagen op te leggen.

Alvorens te injecteren dient men relatieve contra-indicaties te overwegen, zoals een significante ontstollingsgraad en diabetes mellitus. Met enige regelmaat ziet men na een injectie met GC 'flushing' in het gelaat, en sporadisch, afhankelijk van eventuele lekkage via punctiegaatje en/of dosering van het depotpreparaat, lokale huidatrofie alsook systemische effecten zoals menstruatiestoornissen en hypercortisolisme (Jansen 2002) of anafylactische shock (Mace 1997). Soms kan het GC-depot weken tot zelfs enkele maanden na injectie nog lokaal worden aangetroffen. Men kan juist meer systemische effecten verwachten door vlotte absorptie van een groot sterk doorbloed synoviaal oppervlak (Armstrong 1981). In het algemeen kan men echter depotcorticosteroïdinjecties als een veilig en effectieve anti-inflammatoire behandelmogelijkheid beschouwen.

Systemische glucocorticoïdtherapie

Intramusculair (i.m.)

Jarenlang zijn zonder bewijs in de literatuur in de klinische praktijk naar tevredenheid van menige reumatoloog met regelmaat intramusculaire injecties gegeven bij RA, vooral ter overbrugging tot een gewijzigd DMARD-regime effectief is. Een onderzoek toonde aan dat met aurothiomalaat binnen drie maanden een snellere klinische verbetering optrad

wanneer er drie pulsen ($t=0$, 4 en 8 weken) intramusculair methylprednisolon (MP) werden gegeven versus placebo. Na zes maanden was er echter geen klinisch verschil meer zichtbaar (Liebling 1981). Tot 2005 zijn er geen analyses voorhanden naar eventuele remming van radiologische progressie van deze vorm van GC-therapie. Recentelijk werd een twee jaar durende RCT beschreven waarbij 26 patiënten placebo en 34 patiënten gedurende een jaar maandelijks 120 mg MP i.m. kregen naast een DMARD-regime (Choy 2005). De DAS28 daalde op de tijdstippen van een halfjaar, een jaar en twee jaar in de MP-groep versus de placebogroep. Deze klinische effectiviteit ging gepaard met een tendens tot remming in radiologische progressie volgens de Larssenscore na een en twee jaar, maar bereikte geen significantie. Maandelijkse MP-injectietherapie ging echter gepaard met significant meer bijwerkingen, vooral een daling van de botdichtheid. Men concludeerde dat intramusculaire MP-acetaatinjecties dienen te worden gereserveerd voor behandeling van een 'flare'. Vanwege de 'risk-benefit'-ratio verdienen maandelijkse MP-injecties gedurende langere tijd (bijvoorbeeld een jaar) geen algehele navolging.

Intraveneus (i.v.)

Er zijn enkele niet-placebogecontroleerde onderzoeken met verschillende toedieningsregimes (methylprednisolon i.v. gedurende drie dagen tot maandelijks gedurende zes maanden) verricht naar de effectiviteit hiervan, doch alle zonder effect op de klinische en radiologische progressie (Hansen 1990, Ciconelli 1996). Wanneer MP-pulstherapie wordt gegeven op drie verschillende dagen (1000 mg op dag 1, 3, en 5), blijkt uit Nederlandse onderzoeken dat er wel degelijk een fraai klinisch effect kan worden bereikt. Deze aanpak is ook zeer bruikbaar als overbruggingstherapie, dat wil zeggen om een tijdspanne te overbruggen totdat een krachtiger DMARD-regime effectief is (Van der Veen 1993, Jacobs 2001, Lems 1993). Recentelijk werden drie infusies met infliximab vergeleken met eenmalig 1000 mg MP i.v. (Durez 2004). Echter, hierbij bleek dat een eenmalig MP-infuus effect heeft op de biochemische noch de klinische activiteitsparameters.

Oraal (per os/p.o.)

Prednis(ol)on neemt een belangrijke plaats in bij de alledaagse routine van behandeling, voornamelijk in combinatietherapie, maar soms als monotherapie bij multiple intoleranties en/of contra-indicaties, zoals ernstige nierinsufficiëntie. De exacte plaats voor prednis(ol)on in de bestrijding van RA-verschijnselen of klachten blijft een onderwerp voor discussie (Morrison 1999, Laan 1999), vanwege mogelijke risico's op korte en lange termijn, en vanwege onzekerheden over langetermijnsrisico's op bijvoorbeeld cardiovasculair gebied.

Verskillende meta-analysen beschrijven dat laaggedoseerde glucocorticoiden gedurende maximaal een jaar ziekteactiviteitsparameters verbeteren (Saag 1996, Gotzsche 1998, Criswell 2002). In een groep van 128 patiënten met vroege RA bleek 7,5 mg prednisolon/dag versus placebo van additionele waarde bij DMARD-comedicatie gedurende de eerste zes tot negen maanden. Hier lag dan ook het omslagpunt: na negen maanden bleek er geen meerwaarde meer van laaggedoseerde glucocorticoiden naast een DMARD (Kirwan

1995). In een groep van 40 RA-patiënten bleek gedurende de eerste 12 weken tijdens de aanvang met aurothioglucose meerwaarde van overbruggingstherapie met dagelijks 10 mg prednisolon versus placebo (Van Gestel 1995).

In het COBRA-onderzoek werd aanvankelijk 60 mg prednison met afbouwschema naast sulfasalazine en MTX 7,5 mg/wk gegeven en vergeleken met sulfasalazine alleen. Dit onderzoek toonde significante klinische verschillen aan bij de 155 patiënten met vroege RA die met de combinatie werden behandeld. Echter, na staken van het gebruik van prednison en methotrexaat in een 'step-down'-schema verdwenen de klinische verschillen (Boers 1997). Ook blijkt dit GC-regime (initieel 60 mg prednison naast MTX en SSZ, afbouwend in zeven weken tot 7,5 mg prednison per dag) effectief in het BeSt-onderzoek. Het blijkt zelfs vergelijkbaar te zijn met initieel infliximab naast MTX (Goekoop-Ruiterman 2005). Zie hiervoor ook *paragraaf 3.5* over strategieën. Voor langdurige behandeling met lage dosis corticosteroiden zijn tegenstrijdige resultaten gevonden (Cochrane Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Robinson V, Shea B, Wells G, Suarez-Almazor ME 2007), meer evidence is er voor een kortdurende overbruggingstherapie met onder meer oraal prednison (Cochrane Gotzsche PC, Johansen HK, 2004) of als additionele therapie naast een behandeling met DMARD's (Cochrane Kirwan JR, Bijlsma JWJ, Boers M, Shea BJ 2007).

Radiologische progressie

De vergelijking van de radiologische progressie tussen verschillende onderzoeken wordt gecompliceerd doordat onderzoeken verschillen in ziekteduur van de geïnccludeerde patiënten, in radiologische scoringsmethodieken en in onderzoeksduur. Daarbij dient onderscheid te worden gemaakt tussen effectiviteit van GC in monotherapie versus combinatietherapie. Een recente systematische review (15 RCT's geselecteerd vanaf 1966 tot 2005) heeft gekeken naar het effect van GC op radiologische progressie bij RA-patiënten, welke is vergeleken met een controlegroep (Kirwan, 2007). Uitkomstmaat was de gemiddelde verandering in erosie scores na een of twee jaar. Het betrof voornamelijk patiënten met 'vroege' RA (ziekteduur korter dan twee jaar). De gemiddelde cumulatieve dosis van GC was 2,3 gram in het eerste jaar, welke meestal werd gecombineerd met andere DMARD's. Het gemiddelde verschil (gestandaardiseerd) in progressie was 0,4 in het voordeel van GC (0,45 na een jaar en 0,42 na twee jaar). De auteurs van deze review concluderen dus dat GC, naast de gegeven DMARD-behandeling, in staat is radiologische progressie te beperken.

GC in monotherapie

Een vergelijkend onderzoek tussen cortison en aspirine toonde gedurende een periode van twee jaar geen significant verschil in radiologische achteruitgang (Emp Rheum Council 1957). Een vergelijkend onderzoek tussen hogere doseringen prednisolon (initieel 20 mg/dg) toonde in een periode van twee jaar wel een significante remming van radiologische progressie door glucocorticoiden (Joint Comm Med Res Council & Nuffield Found, 1960). In het derde jaar, met het bereiken van een lagere prednison dosering (minder dan 10

mg/dag), werd de radiologische progressie echter vergelijkbaar met die in de groep met alleen analgetica. Een twee jaar durende RCT bij patiënten met vroege RA met 10 mg prednison per dag in monotherapie versus placebo gaf wel klinische verbetering te zien, voornamelijk het eerste halfjaar, maar ook remming van de radiologische achteruitgang (Van Everdingen 2002). Na de twee jaar durende RCT volgde nog een extensie van drie jaar follow-up. De resultaten van deze follow-up laten zien dat de remming van radiologische gewrichtsschade bij patiënten met vroege RA blijft gehandhaafd (Jacobs, 2006). Chronisch gebruik van minder dan 5 mg prednison per dag gedurende drie jaar gaf in een subgroep van 252 RA-patiënten geen remming van de radiologische progressie, niet bij vroege en ook niet bij langer bestaande RA (Paulus 2000).

GC in combinatietherapie

Dat er remming zou optreden van de radiologische progressie werd gesuggereerd door een onderzoek in een ongecontroleerde opzet (Kirwan 1995) en later nogmaals in een ander onderzoek (Rau 2000). Een significante reductie van de radiologische progressie werd ook gerapporteerd naar aanleiding van het COBRA-onderzoek, met name in de combinatiegroep met methotrexaat en sulfasalazine. De remming van de radiologische achteruitgang valt niet met zekerheid louter toe te schrijven aan het initieel hooggedoseerd glucocorticoïd (Boers 1997). Wel lijkt er op de langere termijn significant minder radiologische schade te ontstaan als al vroeg hooggedoseerd prednison aan het DMARD-regime wordt toegevoegd (Landewé 2002).

Dagelijks 7 mg prednisolon naast sulfasalazine bij vroege RA blijkt geen additioneel beschermende waarde te hebben in vergelijking met placebo gedurende twee jaar follow-up (Capell 2004), hoewel men twijfels kan hebben over de validiteit van deze onderzoeksresultaten (Kirwan 2004). Dagelijks 7,5 mg prednisolon bij vroege RA met een DMARD-regime (>50% MTX en <35% SSZ) leverde significant meer complete remissie op dan zonder prednisolon. Bovendien gaf deze combinatie remming van de radiologische progressie bij 39% van de placebogroep versus 26% van de prednisolon-groep (Svensson 2005).

Dagelijks gemiddeld 4,5 mg prednisolon naast een DMARD bleek additioneel de radiologische progressie te remmen (Hansen 1999). Recentelijk werden deze gegevens bevestigd in een groep bestaande uit 166 patiënten met vroege RA behandeld met een DMARD-regime (>50% goud; <35% MTX) waaraan toegevoegd 5 mg prednisolon (Wassenberg 2005). Complete remissie volgens de ACR-criteria werd bereikt bij 9,3% van de patiënten met placebobehandeling versus 16,3% met prednisolonbehandeling. Remming van de radiologische progressie (erosiescore) bij toevoeging van dagelijks 5 mg prednisolon trad in bescheiden mate op, waarbij de halfjaarsdata significantie bereikten.

Bijwerkingen van systemische glucocorticoïdtherapie

De meeste orgaansystemen kunnen naast de bedoelde voordelen ook te lijden hebben van GC. Sommige bijwerkingen treden vooral op bij hogere doseringen, andere vooral bij

cumulatief gebruik. Een belangrijke versturende variabele bij analyse op populatieniveau naar bijwerkingen van glucocorticoïden op langere termijn is de ernst van de ziekte bij de betreffende patiënten die GC krijgen voorgeschreven. Dosisafhankelijkheid bestaat er voor ernstige infectie, botbreuken en gastro-intestinale complicaties (Kay 2004). Ter voorkoming van glucocorticoïdgeïnduceerde osteoporose is een NVR- en CBO-richtlijn verschenen (Geusens 2004).

Er wordt meer en ernstiger coronairlijden gevonden bij hogere cumulatieve doseringen van GC. De vrees is geuit dat bij prednisonafhankelijke RA-patiënten frequenter plotse-linge hartdood voorkomt met elektromechanische dissociatie (Kotha 1998). Gebruik van GC zou via een subklinisch Cushingsyndroom een risicofactor leveren voor cardiovasculair lijden in het algemeen, hetgeen in een observationeel onderzoek werd bevestigd (Wei 2004). Hierbij blijft de vraag overeind in hoeverre de ernst van de ziekteactiviteit waarvoor GC's geïndiceerd zijn als versturende variabele meespeelt. Ook wordt langdurig gebruik van GC geassocieerd met een verhoogde kans op hypertensie (Panoulas, 2008).

Er is een verhoogd risico van infecties en reactivatie van latente tuberculose bij GC-gebruik. Deze infectieuze complicaties worden meer gezien bij (cumulatief) hogere doseringen van GC en als er biologicals worden gegeven. Tevens worden er meer oogproblemen zoals posterieur subcapsulair of corticaal cataract gezien bij chronisch GC-gebruik (Da Silva 2005). Myopathie en avasculaire botnecrose worden bij lage doses GC nauwelijks, maar bij hogere doseringen wel gezien.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat orale glucocorticoïden (GC) bij patiënten met reumatoïde artritis de ziekteactiviteit onderdrukken. A1 Gotzsche 2005
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat <i>intra-articulaire GC-injectietherapie</i> effectief is bij monoartritis. C Zulian 2004
Niveau 2	Het is aannemelijk dat maandelijks <i>intramusculaire pulstherapie</i> , zoals 120 mg methylprednisolon, snel klinische verbetering geeft; dit effect is echter na zes maanden weer verdwenen. A2 Liebling 1981

Niveau 2	Het is aannemelijk dat <i>intraveneuze GC-pulstherapie</i> ter bestrijding van RA effectief is als overbruggings therapie, mits bijvoorbeeld driemaal op alternerende dagen 1000 mg methylprednisolon wordt gegeven, op dag 1, dag 3 en dag 5. <i>B Van der Veen 1993, Jacobs 2001</i>
Niveau 2	Het is aangetoond dat initieel hoge doses glucocorticoiden naast een DMARD-regime (MTX en SSZ) gunstige effecten hebben op de klinische ziekteactiviteit alsook op de radiologische progressie. <i>A2 Boers 1997, Landewé 2002, Goekoop-Ruiterman 2005</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met vroege reumatoïde artritis systemische therapie met dagelijks 10 mg prednison in monotherapie effectief is ten aanzien van de klinische ziekteactiviteit en de remming van radiologische progressie gedurende vijf jaar. <i>B Van Everdingen 2002, Jacobs 2006</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat systemische therapie met dagelijks 5-10 mg prednison in combinatietherapie klinisch en radiologisch effectief is bij patiënten met reumatoïde artritis. <i>A1 Kirwan 1995, Saag 1996, Gotzsche 1998, Criswell 2002, Capell 2004, Svensson 2005, Wassenberg 2005, Kirwan 2007</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij patiënten met reumatoïde artritis een prednison dagdosering onder de fysiologische grens, dat wil zeggen in monotherapie beneden 5 mg prednison per dag, geen effect heeft op de remming van radiologische progressie. <i>A2 Paulus 2000</i>

Overige overwegingen

Morbiditeit

RA-patiënten die langere tijd met GC zijn of worden behandeld, lopen uiteenlopende risico's (ontregeling glucoseregulatie, osteoporose, verhoging risico's gastro-intestinale

ulcera en cardiovasculaire problemen, infecties, staar, enz.), maar hebben tegen weinig meerkosten al snel significante voordelen door verlaging van de inflammatoire ziektelast. Deze overwegingen dienen door patiënt en arts te worden afgewogen.

Economisch

De prijsstelling voor glucocorticoiden is op korte termijn erg voordelig, maar men dient zich te realiseren dat men ook rekening dient te houden met verhoogde risico's zoals eventuele complicaties op cardiovasculair gebied en osteoporose. Kosten-effectiviteitsstudies naar de gevolgen van het al dan niet geven van GC's zijn nodig.

Toxiciteit

Bij het geven van glucocorticoiden dient een afweging te worden gemaakt tussen de positieve effecten op de korte termijn (snelle daling ziekteactiviteit) en de soms nadelige gevolgen op de lange termijn (onder meer kans op osteoporose, diabetes mellitus en hypertensie).

Aanbevelingen

Gezien de gunstige effecten op de klinische ziekteactiviteit alsmede op de radiologische progressie kunnen glucocorticoiden, gegeven gedurende minimaal 24 weken in een dosering vanaf 5-10 mg/dag, worden beschouwd als een DMARD. Ten aanzien van de meest optimale behandelingsstrategie neemt de combinatie glucocorticoiden en DMARD's (MTX of SSZ), volgens het principe van 'step-down' (COBRA) een belangrijke plaats in. Voor verdere aanbevelingen wordt verwezen naar *paragraaf 3.5 Optimale medicamenteuze strategie*.

Literatuur

- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
- Armstrong RD, English J, Gibson T, Chakraborty J, Marks V. Serum methyl-prednisolone levels following intra-articular injection of methylprednisolone acetate. *Ann Rheum Dis* 1981;40:571-4.
- Blyth T, Hunter J, Stirling A. Pain relief in the rheumatoid knee after steroid injection. A single-blind comparison of hydrocortisone succinate and triamcinolone acetonide or hexacetonide. *Br J Rheumatol* 1994;44:461-3.
- Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, et al. Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
- British National Formulary, Number 44 September 2002 by British Medical Association (2002).
- Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester G-R. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases. An update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004;50:3408-17.
- Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2004;63:797-803.

- Ciconelli RM, Ferraz MB, Visione RA, Oliveira LM, Altra E. A randomized double-blind controlled trial of sulphasalazine combined with pulses of methylprednisolone or placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:150-4.
- Choy EH, Kingsley GH, Khosaba B, et al. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown incomplete response to disease modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1288-93.
- Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. (Cochrane-review). The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software 2002.
- Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285-93.
- Durez P, Nzesseu Toukap A, Lauwerys BR, Manicourt DH, Verschueren P, Westhovens R, et al. A randomized comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1069-74.
- Empire Rheumatism Council. Multicentre controlled trial comparing cortisone acetate and acetyl salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:277-89.
- Geusens PP, De Nijs RNJ, Lems WF, Laan RFJM, Struijs A, Van Staa TP, Bijlsma JWJ. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2004;63:324-5.
- Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
- Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1998;316:811-8.
- Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000189.
- Grassi W, Lam Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000189. anna G, Farina A, Cervini C. Synovitis of small joints: a sonographic guided approach. *Ann Rheum Dis* 1999;58:595-7.
- Hansen TM, Dickmeiss E, Jans H, Hansen TI, Ingeman-Neilsen M, Lorenzen IB. Combination of methylprednisolone pulse therapy and remission inducing drugs in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987;46:290-5.
- Hansen M, Kryger P, Elling H, et al. Double-blind placebo-controlled trial of pulse treatment with methylprednisolone combined with disease modifying drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ* 1990;301:268-70.
- Hansen M, Podenphant J, Florescu A, et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active RA. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis* 1999;58:713-8.
- Hollander JL, Brown EJ, Jessar RA. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints. *JAMA* 1951;147:1629-35.
- Jacobs JWG, Geenen R, Evers AWM, Van Jaarsveld CHM, Kraaijmaat FW, Bijlsma JWJ. Short term effects of corticosteroid pulse treatment on disease activity and the well-being of patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:61-4.
- Jacobs JW, van Everdingen AA, Verstappen SM, Bijlsma JW. Followup radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1422-8.
- Jansen TLThA, Van Roon EN. Four cases of a secondary Cushingoid state following local triamcinolone acetonide (Kenacort) injection. *Neth J Med* 2002;60:151-3.
- Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation. A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1960;19:331-7.
- Jones A, Regan M, Ledingham J, Patrick M, Manhire A, Doherty M. Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ* 1993;307:1329-30.
- Kay LJ, Holland TM, Platt PN. Stress fractures in rheumatoid arthritis: a case series and case-control study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1690-2.
- Kirwan J, Boers M. Low dose prednisolone for treatment of RA. *Ann Rheum Dis* 2004;63(11):1533-4.
- Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-6.
- Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD006356
- Kotha P, Mc Greevy MJ, Kotha A, Look M, Weisman M. Early deaths with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in corticosteroid-dependent rheumatoid arthritis. *Clin Cardiol* 1998;21:853-6.
- Laan RFJM, Jansen TLThA, Van Riel PLCM. Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:6-12.
- Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, Van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56.
- Lems WF, Jacobs JWG, Van den Brink HR, Van Rijn HJM, Bijlsma JWJ. Transient decrease in osteocalcin and markers of type I collagen turnover during high dose corticosteroid pulse therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:787-9.
- Liebling MR, Leib E, McLaughlin K, et al. Pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis. A double-blind cross-over trial. *Ann Intern Med* 1981;94:21-6.
- Mace S, Vadas P, Pruzanski W. Anaphylactic shock induced by intraarticular injection of methylprednisolone acetate. *J Rheumatol* 1997;24:1991-4.
- Million R, Poole P, Kellgren JH, et al. Long term study of management of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1984;i:812-6.
- Morrison E, Capell H. Corticosteroids in rheumatoid arthritis – the case against. *Br J Rheumatol* 1999;38:97-100.
- Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, Elisaf MS, Kitas GD. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:72-5.
- Paulus HE, Di Primeo D, Sanda M, et al. Progression of radiographic joint erosion during low-dose corticosteroid treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1632-7.
- Rau R, Wassenberg S, Zeidler H. Low dose prednisolone therapy retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis – preliminary results of a multicenter randomized parallel doubleblind study. *Z Rheumatol* 2000;59(Suppl 2):II 90-6.
- Saag KG, Criswell LA, Sems KM, et al. Low-dose corticosteroids in RA. A metaanalysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum* 1996;39:1818-25.
- Saag KG. Resolved: low-dose glucocorticoids are neither safe nor effective for the long-term treatment of RA. *Arthritis Rheum* 2001;45:468-71.
- Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70.
- Van Everdingen AA, Jacobs JWG, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JWJ. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects. *Ann Int Med* 2002;136:11-12.

- Van Gestel AM, Laan RFJM, Haagsma CJ, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol* 1995;34:347-51.
- Van der Veen MJ, Bijlsma JWJ. The effect of methylprednisolone pulse therapy on methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1993;12:500-5.
- Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371-80.
- Wei L, MacDonald ThM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764-70.
- Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intraarticular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis; a double blind trial. *Rheumatology* 2004;43:1288-91.

3.4 Wat is de effectiviteit van tweedelijs antireumata in combinatietherapie?

Inleiding

De medicamenteuze behandeling van RA is de laatste decennia ingrijpend veranderd. Ter beschikking staan conventionele tweedelijs antireumata, ook wel 'disease-modifying antirheumatic drugs' (DMARD's), waartoe ook prednison wordt gerekend, en de specifieke doelgerichte therapieën: de 'biologicals' ofwel 'biological' DMARD's, met name TNF α -blokkers. De tweedelijs antireumata kunnen worden gegeven als monotherapie, maar bij falen dient combinatietherapie te worden overwogen. Zo worden regelmatig combinaties voorgeschreven van methotrexaat met glucocorticoiden (predni(sol)on; methyl-prednisoloninfuus als overbruggingsstrategie), methotrexaat met sulfasalazine, of eventueel de COBRA-strategie (zie hiervoor *paragraaf 3.5* over strategieonderzoeken). Bij falen op combinaties van conventionele DMARD's dienen combinaties met een biological en een DMARD te worden overwogen: bijvoorbeeld methotrexaat, leflunomide of azathioprine met een van de anti-TNF α -preparaten (etanercept; adalimumab; infliximab), of methotrexaat met interleukine-1-remmer (anakinra ofwel IL-1-RA). Na falen op dergelijke strategieën kan men naast methotrexaat de B-celremmer (rituximab) overwegen, of methotrexaat met de T-celactivatieremmer (abatacept). Voor de behandeling van RA hebben sommige van deze combinaties zich volgens moderne normen evident bewezen (zie hiervoor *tabel 1*).

De effectiviteit van bovengenoemde DMARD's en biologicals is voornamelijk getest in klinische onderzoeken, met een 'add-on' design. In deze studies wordt een DMARD of placebo toegevoegd aan de huidige DMARD-behandeling (meestal MTX) bij patiënten met een onvoldoende DMARD-respons ('failures'). Het blijft bij dit type design alleen onduidelijk of de gemeten effectiviteit van de combinatie therapie wordt veroorzaakt door de combinatie zelf of het toegevoegde DMARD. Dit kan echter worden verholpen door een derde behandelingsarm, welke bestaat uit alleen het toegevoegde DMARD, toe te voegen (Boers, 2003). De 'add-on'-strategie wordt ook veelvuldig in de klinische praktijk toegepast.

Samenvatting van de literatuur

Glucocorticoiden

De laatste jaren worden aan glucocorticoiden 'disease-modifying' effecten toegeschreven. Zie voor monotherapie met glucocorticoiden *paragraaf 3.3*. In combinatietherapie kan een glucocorticoid bij alle regimes worden overwogen.

Klassieke DMARD's

Leflunomide

Een isoxazolderivaat wordt de laatste jaren in toenemende mate gebruikt bij RA. In klinische onderzoeken verbetert leflunomide de klinische uitkomstparameters en vertraagt de radiologische progressie, hetgeen al meetbaar is na zes maanden therapie (Hewitson 2000, Osiri 2003, Li 2004) (zie *paragraaf 3.2* over monotherapie). Na een interval van twee jaar zijn de klinische effecten en de verdraagbaarheid van leflunomide in monotherapie vergelijkbaar met methotrexaat (MTX) of sulfasalazine (SSZ) in monotherapie. Er worden meer intolerantieproblemen, diarree en matige absorptie gesignaleerd bij de combinatie van het leflunomideregime dan bij MTX of SSZ.

In de combinatietherapie is leflunomide met succes gecombineerd met MTX (Kremer 2002). Men dient echter te blijven waken voor bijwerkingen, vooral leverteststoornissen. Leflunomide is in een 'open-label'-onderzoek met matig succes gecombineerd met infliximab (Kiely 2002). Flendrie et al. (2005) hebben infliximab en leflunomide met succes gecombineerd. Zij zagen een vergelijkbare effectiviteit en niet meer stakers door therapeutisch falen of bijwerkingen dan bij de combinatie met methotrexaat. Cobo Ibanez et al. meldden in 2005 wel een hoger percentage stakers onder leflunomide met infliximab: 65% (15 van de 23 patiënten) versus onder methotrexaat met infliximab slechts 15% (4 van de 27 patiënten). Recentelijk werd op basis van een onderzoek met retrospectieve opzet geconcludeerd dat de combinatie leflunomide met infliximab (n=171) even veilig is als azathioprine met infliximab (n=54) (Perdringer et al. 2006). Al met al kan worden overwogen leflunomide te combineren met methotrexaat. In geval van intolerantie voor methotrexaat kan ook de combinatie leflunomide met infliximab worden overwogen.

Methotrexaat

Methotrexaat (MTX) is veelal eerste keus bij RA, in een opklimmende dosering van 10 mg per week tot maximaal 30 mg per week, en met standaard foliumzuursuppletie: 5-10 mg per week (zie *paragraaf 3.2* over monotherapie). Er zijn significant minder MTX-geassocieerde bijwerkingen als er standaard foliumzuursuppletie (> 5 mg/wk) wordt gegeven. In de Cochrane-review zijn vijf onderzoeken met 300 patiënten geïncludeerd (Suarez-Almazor 1998). MTX heeft voor RA-patiënten een substantieel klinisch en statistisch significant voordeel, en dat reeds op de korte termijn. In ruim de helft van de gevallen is MTX echter niet krachtig genoeg en dient toevoeging van een andere DMARD te worden overwogen (O'Dell 2004). MTX is goed te combineren met een tweede of derde antireumaticum.

Bij patiënten, die nog niet eerder zijn behandeld met een DMARD, werkt sulfasalazine in combinatie met MTX niet additief of synergistisch (Haagsma, 1997; Dougados, 1999). Deze combinatie toont namelijk vergelijkbare effectiviteit met die van MTX of SSZ monotherapie. Er zijn echter ook klinische studies bekend waarvoor dit niet geldt. Zo blijkt uit de MASCOT-studie, dat de combinatie MTX met SSZ wel (additief) effectief is bij patiënten die eerder hebben gefaald op SSZ monotherapie (Capell 2007). Deze resultaten bevestigen de studie van Haagsma et al. (1994).

Hydroxychloroquine lijkt in combinatie met MTX sterker dan MTX in monotherapie. Bij gebruik van tripeltherapie bestaande uit hydroxychloroquine, sulfasalazine en MTX wordt frequenter ACR20-respons bereikt dan met sulfasalazine als monotherapie (O'Dell 2002). MTX in de maximaal getolereerde dosis kan goed worden gecombineerd met ciclosporine, leflunomide of een biological: adalimumab, etanercept of infliximab, of eventueel met anakinra (O'Dell 2004).

Sulfasalazine

Salazopyrine oftewel sulfasalazine (SSZ) is jarenlang het antireumaticum geweest van eerste keus, nadat het aanvankelijk bij inflammatoire darmziekten werd toegepast. De basis voor effectiviteit bij RA van SSZ als monotherapie zijn zes goede onderzoeken met 468 patiënten (Suarez-Almazor 2000a). In het individuele geval kan worden overwogen MTX toe te voegen als een patiënt gefaald heeft op SSZ, zoals de bovengenoemde MASCOT studie laat zien.

Conventionele minder gebruikte DMARD's

Aurothioglucose (ATG)/thiomalaat (ATM)

Parenterale goudpreparaten worden sedert het begin van de twintigste eeuw gebruikt als DMARD bij RA. Van ATG en ATM zijn meer dan 50 RCT's beschikbaar. Beide preparaten gelden als vergelijkbaar wat betreft tweejaarseffectiviteit (Lawrence 1976). In een recent onderzoek werden lage doses MTX vergeleken met combinatietherapie van MTX en ATM (Hamilton 2001). Er werd een equivalente effectiviteit gevonden, maar meer toxiciteit voor ATM dan voor MTX. Als monotherapie verdient ATM derhalve pas een plaats na MTX, tenzij er contra-indicaties voor MTX bestaan.

Hydroxychloroquine

Het oorspronkelijke antimalariamiddel chloroquine en de derivaten ervan zijn werkzaam gebleken tegen RA (Furst 1999). Eventueel kan een combinatie worden overwogen met andere DMARD's, zoals MTX of in een O'Dell regime.

'Biological' DMARD's

Met de biological DMARD's worden hier vooral de blokkers van tumornecrosisfactor (TNF) α , de IL1-receptorantagonist, antilichamen tegen CD20 (B-celmarker) en antilichamen tegen CD80/86 (T-celmarker) bedoeld.

Anti-cytokinen

Een groot aantal onderzoeken, waarbij de behandeling met het biological wordt vergeleken met patiënten die onvoldoende reageren op MTX ('placebobehandeling'), heeft aangetoond dat de drie TNF-blokkers infliximab, etanercept en adalimumab, vergelijkbaar zijn qua effectiviteit bij RA (Blumenauer 2003, Hochberg 2003, Navarro-Sarabia 2005). Om antilichaam vorming tegen te gaan wordt infliximab altijd voorgeschreven in combinatie met methotrexaat of een ander DMARD, de andere twee TNF-blokkers kunnen zonder een DMARD voorgeschreven worden echter in combinatie met een DMARD is de effectiviteit groter.

Infliximab, etanercept en adalimumab zijn in RCT's bestudeerd bij patiënten die onvoldoende reageerden op behandeling met methotrexaat. (Maini 1999, Weinblatt 1999, Klareskog 2004). In een onderlinge vergelijking op de responscriteria ACR20 en ACR50 zijn er grofweg geen significante verschillen waarneembaar tussen (MTX met) etanercept-, infliximab- en adalimumab-combinatieonderzoeken (Hochberg 2003). Eventueel kan MTX in de combinatietherapie met infliximab worden vervangen door leflunomide of azathioprine (Perdringer 2006). Bijwerkingen bij een vergelijkbare blootstelling aan infliximab werden gezien bij 35% van de patiënten met de combinatietherapie leflunomide en infliximab versus 28% in de groep met azathioprine en infliximab.

Interleukine-1 (IL1) is een belangrijk cytokine, verantwoordelijk voor de schade aan het bot bij RA. De remming van dit systeem via de receptorantagonist (IL1-RA) wordt in het algemeen goed verdragen, maar is slechts matig effectief bij actieve RA en wordt zowel gebruikt in monotherapie als in combinatietherapie met MTX, (Clark 2004, Cohen 2004, Furst 2004). IL1-RA 150 mg/dg gaf een ACR20 bij 43% versus 27% ($p < 0,02$) bij placebo, hetgeen resulteert in een NNT van 6,2. Tevens veroorzaakte het een vermindering van 59% in nieuwe boterosies vergeleken met controlepersonen (Furst 2004, Bresnihan 1998). Er werden frequent, tot bij 10% (bij de dosering 150 mg IL1-RA s.c.), lokale injectiereacties gezien. Er waren slechts weinig ernstige bijwerkingen, hoewel een langere follow-up noodzakelijk is voor een betrouwbare beoordeling. Combinatie van IL1-RA en anti-TNF is niet veilig gebleken: er werden veel infectieuze problemen gezien.

Anti-CD20

Bij RA-patiënten kan na falen op anti-TNF het gebruik van rituximab worden overwogen, dit is een monoklonaal anti-CD20, waarmee B-celdepletie wordt nagestreefd (Edwards 2004). In een RCT kregen 40 patiënten MTX versus 40 patiënten rituximab als monotherapie versus 41 patiënten rituximab + cyclofosfamide en 40 patiënten rituximab + MTX. Alle patiënten hadden geen respons getoond op 10 mg MTX per week en hadden actieve ziekte met minimaal acht gezwollen gewrichten. Aangezien het patiënten was toegestaan tot 10 mg prednison per dag erbij te gebruiken, is het feitelijk een combinatietherapie. Na 24 weken waren de ACR20 en ACR50 respectievelijk 38% versus 65% versus 76% versus 73% en 13% versus 33% versus 41% versus 43%. De combinatie

van rituximab met MTX leek het beste qua toxiciteit/effectiviteit. Cyclofosfamide met rituximab was even effectief, maar gaf bij 16 patiënten ernstige bijwerkingen in de periode van 24 weken.

In het DANCER-onderzoek (Dose-ranging Assessment iNternational Clinical Evaluation of Rituximab in rheumatoid arthritis), is het effect van rituximab en MTX vergeleken met MTX en placebo, bij patiënten gefaald op eerdere DMARD's therapie en/of anti-TNF. De ACR-respons, alsook de EULAR-respons waren na 24 weken behandeling met rituximab en MTX significant hoger dan de behandeling met alleen MTX. Het aantal bijwerkingen was vergelijkbaar tussen beide behandelingen (Emery, 2006). Recentelijk is naast het DANCER-onderzoek ook het REFLEX-onderzoek (Randomised Evaluation of Longterm Efficacy of rituximab in rheumatoid arthritis) gepresenteerd (Cohen 2006). Intraveneuze voorbehandeling met corticosteroïden geeft reductie van acute infusiereacties: bij een eerste infuus met rituximab 2 x 500 mg 19% en bij rituximab 2 x 1000 mg 29% versus 32% en 37% bij geen corticosteroïd voorbehandeling; bij een tweede infuus met rituximab 2 x 500 mg 2% en bij rituximab 2 x 1000 mg 8% versus 5% en 6% bij geen corticosteroïd voorbehandeling (Fleischmann 2006). In het REFLEX-onderzoek werden TNF-falende RA-patiënten behandeld en was na 24 weken de ACR20 respons 18% bij placebobehandeling en 51% bij rituximab 2 x 1000 mg. De ACR50 respons was 5% versus 27%. Dit suggereert een NNT van 3 op ACR20 en een NNT van 4,5 op ACR50. De erosiescores zijn ook significant gunstiger na week 56: gemiddelde verandering +0,41 in de rituximabgroep versus +1,32 in de placebogroep ($p < 0,011$).

Anti-CD80/86-28

Naast de anticytokinetherapie (TNF- α en IL-1-blokkerende middelen) en de B-cel-depletietherapie is er met de introductie van abatacept een derde soort 'biological' beschikbaar gekomen voor de behandeling van reumatoïde artritis: selectieve T-celmodulatie. Bij RA-patiënten kan na falen op MTX abatacept worden overwogen. Het betreft hier een remmer van selectieve CD80 of CD86-28 costimulator signaal dat nodig is voor volledige T-celactivatie. In een zes maanden-durende fase III RCT (ATTAIN), slechts patiënten ingesloten na falen op anti-TNF gedurende drie maanden, i.c. etanercept of infliximab, bleek abatacept plus een DMARD (>75% was dit MTX, 8% leflunomide, 9% hydroxy-chloroquine) klinisch effectiever dan placebo plus DMARD (Genovese 2005). De lange-termijn effecten van abatacept zijn bekeken in een open-label extensie van deze ATTAIN studie (Genovese 2007). De bovenbeschreven klinische effectiviteit (ACR-respons) van abatacept werd gedurende twee jaar behandeling behouden; 32% van de patiënten behaalde een lage ziekteactiviteit ($DAS \leq 3,2$) en 20,3% bereikte remissie ($DAS < 2,6$). Ook Weinblatt (2007) en Westhovens (2006) beschreven effectiviteit van abatacept na falen op anti-TNF. De klinische effectiviteit van abatacept is voor RA ook aangetoond bij patiënten, die niet of onvoldoende reageren op MTX-monotherapie (Kremer 2003, Kremer 2005, Kremer 2006, Russell 2007: AIM-studie). In één van deze RCT's werd ook een afname van de radiologische progressie aangetoond (Kremer 2006). Recent is de remming van de radiologische progressie door abatacept bevestigd door extensie

van deze AIM (Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate)-studie van Russell (Genant 2008). In een open-labelfase werd de 2 mg/kg abatacept verhoogd tot 10 mg/kg na een jaar dubbelblinde studie, en effectiviteit van de hogere dosering was beter zonder dat er meer bijwerkingen werden gesignaleerd (Weinblatt 2007).

De meest voorkomende bijwerkingen van abatacept zijn hoofdpijn, misselijkheid en duizeligheid tijdens infusie. Bij patiënten met COPD werden meer bijwerkingen gezien dan in de placebogroep: vooral hoesten, kortademigheid en COPD-exacerbaties. Er wordt dan ook voorzichtigheid geadviseerd wat betreft het voorschrijven van abatacept bij COPD. In een recente een jaar durende fase-III-RCT (ATTEST) is de effectiviteit en veiligheid van abatacept (~10 mg/kg elke vier weken) vergeleken met die van infliximab (3 mg/kg elke acht weken), bij patiënten met een onvoldoende respons op methotrexaat (Schiff 2007). Beide behandelingen waren gecombineerd met methotrexaat en ook vergeleken met een placebobehandeling. De behandelingen met abatacept en infliximab toonde een significant grotere daling in de DAS28 (-2,53 vs. -1,48 en -2,25 vs. -1,48, respectievelijk), na zes maanden behandeling ten opzichte van de placebogroep. Na een jaar behandeling was de klinische respons voor abatacept vergelijkbaar met infliximab: ACR20 72,4 en 55,8; ACR50 45,5 en 36,4; ACR70 26,3 en 20,6, respectievelijk. Hoewel er een vergelijkbare klinische effectiviteit in deze studie wordt aangetoond, laat abatacept minder bijwerkingen (onder meer 'ernstige' bijwerkingen en infecties en acute infusiereacties, COPD) zien dan infliximab. Ook stopten patiënten met abatacept minder snel met hun behandeling bij het optreden van bijwerkingen. In de klinische studies worden iets meer infecties gerapporteerd in de met abatacept behandelde groepen versus de placebobebehandelde groepen (23% versus 20%), maar dit verschil is niet statistisch significant; dit verdient verdere aandacht in fase-IV-studies en in de dagelijkse praktijk. Acute infusiereacties komen iets vaker voor bij abatacept dan bij placebo-infuus (5,0% vs. 3,0% ($p = 0,35$)): meestal hoofdpijn en duizeligheid.

Concluderend: abatacept in combinatie met MTX kan worden overwogen voor de behandeling van RA bij volwassenen met een onvoldoende respons op of intolerantie voor DMARD's, inclusief ten minste één TNF-blokker. Daarnaast kan abatacept worden overwogen wanneer er een contra-indicatie is voor TNF-blokkerende therapie.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de combinatie van MTX en leflunomide een effectieve therapie vormt bij patiënten met reumatoïde artritis met in het algemeen beheersbare risico's van bijwerkingen. A2 Kremer 2002
----------	--

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de combinatie sulfasalazine en MTX een effectieve combinatie vormt wanneer MTX wordt toegevoegd aan patiënten die een onvoldoende respons hebben laten zien op sulfasalazine. <i>A2 Haagsma 1994, Capell 2007</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat de combinatie van MTX met sulfasalazine en hydroxychloroquine klinisch effectief is bij patiënten met reumatoïde artritis. <i>A2 O'Dell 2002</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat bij patiënten met reumatoïde artritis de TNF-blokkers adalimumab, etanercept en infliximab in combinatie-therapie met MTX klinisch en radiologisch vergelijkbaar effectief zijn. <i>A1 Hochberg 2003</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat bij patiënten met reumatoïde artritis, die onvoldoende hebben gereageerd op TNF-blokkers, rituximab in combinatie met MTX klinisch en radiologisch effectief is. <i>A2 Edwards 2004, Fleischmann 2005, Emery 2006, Keystone 2006, Van Vollenhoven 2006, Cohen 2006</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat bij patiënten met reumatoïde artritis die onvoldoende reageren op TNF-blokkers, abatacept in combinatie met MTX klinisch en radiologisch effectief is. <i>A2 Genovese 2005, Cohen S 2006, Schiff 2007</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij patiënten met reumatoïde artritis goudpreparaten in combinatie met MTX klinisch effectief zijn. <i>A2 Lehman 2005</i>

Overige overwegingen

Let op bijwerkingen combinatie MTX en leflunomide ('dear doctor letter').

Aanbevelingen

Voor aanbevelingen wordt verwezen naar *paragraaf 3.5 Optimale medicamenteuze strategie*.

Literatuur

- Alarcon GS, Bartolucci AA. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or minocycline. *J Rheumatol* 2000;27(2):530-4.
- Boers M. Add-on or step-up trials for new drug development in rheumatoid arthritis: a new standard? *Arthritis Rheum* 2003;48:1481-3.
- Blumenauer B, Cranney A, Clinch J, Tugwell P. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis: which drugs might make a difference? *Pharmacoeconomics* 2003;21(13):927-40.
- Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(4):845-53.
- Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007 Feb;66(2):235-41.
- Clark W, Jobanputra P, Barton P, Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004;8(18):iii-x,1.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.
- Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24.
- Cohen SB, Strand V, Aguilar D, Ofman JJ. Patient- versus physician-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with recombinant interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(6):704-11.
- Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999 Apr;58(4):220-5.
- Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006 May;54(5):1390-400.
- Emery P, Furst DE, Ferracioli G, et al. Long-term efficacy and safety of a repeat treatment course of rituximab in RA patients with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2006;65:abstract OP0017.

- Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, Van Riel PLCM. The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal observational study. *Rheumatology* 2005;44:472-8.
- Fleischmann RM, Racewicz AJ, Schechtman J, et al. Rituximab efficacy in rheumatoid arthritis is independent of coadministration of glucocorticoids: results from the DANCER study. *Arthritis Rheum* 2005;52:abstract 263.
- Furst DE, Lindsley H, Baethge B, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. *Arthritis Rheum* 1999;42:357-65.
- Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26(12):1960-75.
- Genant HK, Peterfy C, Westhovens R, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67(8):1084-9.
- Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med* 2005;353(11):1114-23.
- Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD000189.
- Haagsma CJ, van Riel PL, de Rooij DJ, Vree TB, Russel FJ, van't Hof MA, et al. Combination of methotrexate and sulphasalazine vs methotrexate alone: a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. *Br J Rheumatol* 1994 Nov;33(11):1049-55.
- Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997 Oct;36(10):1082-8.
- Hewitson PJ, Debroe S, McBride A, Milne R. Leflunomide and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. *J Clin Pharm Ther* 2000;25(4):295-302.
- Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Sup2):13-16.
- Ibanez TC, Tayel MY, Criado AB et al. Safety and efficacy of leflunomide and infliximab versus methotrexate and infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:1467-8.
- Johnson CJ, Reilly KM, Murray KM. Etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2001;35(4):464-71.
- Keystone E, Emery P, Peterfy CG, et al. Prevention of joint structural damage at 1 year with rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors (Reflex study). *Ann Rheum Dis* 2006;64:abstract OP0016.
- Kiely PDW, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology* 2002;41:631-7.
- Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
- Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-33.
- Kremer JM, Westhovens R, Leon M et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003;349:1907-15.
- Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-71.
- Kremer JM, Genenat HK, Moreland LW et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:865-76.
- Lawrence JS. Comparative toxicity of gold preparations in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976;35:171-3.
- Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, et al. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1360-70.
- Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26(4):447-59.
- Lipsky PE, Van der Heide DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
- Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 [3], CD005113.
- O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1164-70.
- O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-602.
- Ortiz Z, Shea B, Suarez almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell p. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Review). *Cochrane Database Syst rev* 2000;2 (CD000951).
- Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003;30(6):1182-90.
- Perdringer A, Mariette X, Kuntz JL, et al. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006;33:865-9.
- Russell AS, Wallenstein GV, Li T, et al. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2007;66:189-94.
- Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2007;Nov29.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005 Sep 15;353(11):1114-23.
- Genovese MC, M Schiff, M Luggen, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment modulator abatacept following 2 years of treatment inadequate response to anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;Oct18.
- SmPc (1B-tekst) Oencia (abatacept).
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998;(2)CD000957.

- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000a;(2)CD000958.
- Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000b;(4)CD001461.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000c;(4)CD001157.
- Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2000d;(4)CD001460.
- Torrance GW, Tugwell P, Amorosi S, et al. Improvement in health utility among patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (a human anti-TNF monoclonal antibody) plus methotrexate. Rheumatol 2004;43:712-8.
- Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995;333:137-41.
- Van Ede AE, Laan RFJM, Rood MJ, Huizinga TWJ, Van de Laar MAFJ, Van Denderen CJ, et al. Effect of folic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2001;44:1515-24.
- Van Vollenhoven RF, Cohen S, Pavelka K, et al. Response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis is maintained by repeat therapy: results of an open-label trial. Ann Rheum Dis 2006;65:abstract SAT0197.
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying anti-rheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2006 Sep;54(9):2807-16.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003;48:35-45.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. Ann Rheum Dis 2006;65:753-9.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999;340:253-9.
- Weinblatt ME, Schiff M, Goldman A, et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomized clinical trial. Ann Rheum Dis 2007; 66:228-34.
- Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A, et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. J Rheumatol 1999;26(10):2123-30.
- Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I, et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006 Nov;33(11):2162-6.
- Westhovens R, Cole JC, Li T, et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. Rheumatol 2006;45:1238-46.

3.5 Wat is de optimale medicamenteuze strategie bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis?

Inleiding

Er zijn verscheidene medicamenteuze strategieën getest en waardevol gebleken bij behandeling van RA. Welke medicijnen de optimale strategie leveren ter voorkoming van langetermijnschade en functioneel verlies inclusief optimale kosteneffectiviteit, is voor de praktiserend reumatoloog een dagelijks terugkerende vraag. Momenteel is het algemeen geaccepteerd dat bij behandeling van RA belang moet worden gehecht aan vroegbehandeling enerzijds (Lard 2001) en combinatietherapie – vooral bij hardnekkige gevallen – anderzijds. Immers, maximaal 40% van de RA-patiënten blijkt in remissie te komen met behulp van MTX in monotherapie. In 60% van de gevallen is er indicatie voor vroege combinatietherapie, of in ieder geval een indicatie voor meer dan MTX-monotherapie.

Samenvatting van de literatuur

De strategie bij de behandeling van RA bestaat van oudsher uit NSAID's al dan niet met maagbescherming en al snel een DMARD, veelal in monotherapie. In *paragraaf 3.3* is beschreven dat klinisch en radiologisch de uitkomst beter wordt als vroeg corticosteroïden worden gegeven naast MTX als DMARD. Dit is als eerste bestudeerd in de vorm van deze strategie versus monotherapie in het 'COMbinatietherapie Bij Reumatoïde Artritis' (COBRA)-onderzoek. Hierin wordt een 'step-down'-overbruggingstherapie bestaande uit hoge doses prednisolon met een lage dosering MTX en sulfasalazine vergeleken met sulfasalazine als monotherapie (Boers 1997). De 'step-down'-overbruggingstherapie met 28 weken prednisolon en 40 weken MTX toont aan dat het combinatieregime significant betere effecten heeft op de ziekteactiviteit in vergelijking met sulfasalazine als monotherapie. Dit voordeel houdt tot enkele jaren na het staken van het corticosteroïd aan. In de praktijk wordt deze therapie weinig ingezet vanwege de complexiteit ervan: prednisolon 60 mg daags in week 1, 40 mg in week 2, 25 mg in week 3, 20 mg in week 4, 15 mg in week 5, 10 mg in week 6, en vervolgens 7,5 mg daags tot week 28 (cumulatief 2345 mg in 28 weken, dat wil zeggen equivalent aan gemiddeld 12 mg daags), met MTX 7,5 mg per week tot week 40 naast sulfasalazine tweemaal daags twee tabletten à 500 mg EC. Na 28 weken zijn er meer patiënten die een ACR20 hebben gehaald. Bovendien zijn er minder tekenen van voortgaande radiologische schade waarneembaar in de met COBRA behandelde versus de met sulfasalazine behandelde groep. Tot slot heeft de COBRA-studie ook een kosten-effectiviteitsanalyse uitgevoerd, waarin COBRA is vergeleken met SSZ-monotherapie, gedurende de onderzoeksperiode van 56 weken. De resultaten tonen aan dat COBRA leidt tot meer controle van de ziekte (verbetering in ziekteactiviteit, functionaliteit en remming van radiografische progressie) wat niet gepaard gaat met extra kosten, in vergelijking met SSZ.

Vervolgens is in 2005 het BeSt-onderzoek gepubliceerd, waarin verscheidene strategieën met elkaar worden vergeleken. Het betreft hier een gerandomiseerd klinisch multicentrumonderzoek waarin 508 RA-patiënten werden geïncludeerd en werden ingeloot voor een van de vier behandelstrategieën: groep 1 kreeg sequentiële monotherapie met een klassieke DMARD, groep 2 kreeg een 'step-up'-combinatietherapie, groep 3 initieel combinatietherapie met een afbouwschema voor prednison, groep 4 kreeg initieel combinatietherapie van MTX met infliximab. Elke drie maanden werd de medicamenteuze therapie aangepast in een poging lage ziekteactiviteit te bereiken, gedefinieerd als DAS lager dan 2,4. De initiële behandeling met prednison (groep 3) of infliximab (groep 4) resulteerde in sneller functioneel herstel dan de sequentiële monotherapie (groep 1) of de step-up-combinatietherapie (groep 2), met gemiddelde HAQ (Nederlandse versie) van 1,0 in de groepen 1 en 2, en 0,6 in de groepen 3 en 4 ($p < 0,001$). Na een jaar was de HAQ respectievelijk 0,7 in groep 1 en 2, maar zelfs 0,5 in de groepen 3 en 4 ($p < 0,01$). De mediane toename in de totale Sharp/Van der Heijde-score was 2,0 en 2,5 in de groepen 1 en 2 versus 1,0 en 0,5 in de groepen 3 en 4 ($p < 0,001$). Tussen de verschillende strategieën was er geen verschil in de mate van onttrekken aan de therapie. Al met al zijn de strategieën 3 en 4, combinatieregimes met enerzijds vroeg prednison en anderzijds vroeg anti-TNF naast MTX, superieur aan de klassiekere behandelstrategieën 1 en 2. Niettemin werd significante ziektereductie bereikt bij ruim 40% van de behandelgroepen 1 en 2 door middel van nauwgezette controles en MTX-monotherapie.

In RCT's is de effectiviteit bewezen van de sequentiële 'step-up'-strategie waarbij wordt gestart met MTX als monotherapie en eventueel een glucocorticosteroid hieraan toegevoegd (zie paragraaf 3.3 over corticosteroiden). Vervolgens kan men bij therapiefalen, ondanks optimale MTX-doseringen hieraan toevoegen leflunomide (Kremer 2002), goud (Lehman 2005), cyclosporine (Tugwell 1995) de combinatie van sulfasalazine en hydroxychloroquine (O'Dell 2004), of anti-TNF waarbij er geen groot verschil bestaat tussen adalimumab, etanercept of infliximab (Hochberg 2003): ACR20-percentages bij MTX-falers en vervolgens geblindeerd doorgaan met MTX variëren van 15% tot 27% versus geblindeerd doorgaan met ciclosporine met MTX 48%, SSZ, HCQ met MTX 71%, leflunomide met MTX 46%, etanercept met MTX 71%, adalimumab met MTX 66%, infliximab met MTX 58% en ILI-RA met MTX 42%.

In RCT's is er tevens bewezen effectiviteit van anti-CD20 en anti-CD80/CD86 na falen op MTX met anti-TNF (Edwards 2005, Emery 2006, Schiff 2007).

Conclusies

Niveau 2	Het is aangetoond dat het vroeg en krachtig onderdrukken van ziekteactiviteit door middel van combinatietherapie op lange termijn minder radiologische schade geeft.
	A2 Boers 1997, Landewé 2002, Goekoop-Ruiterman 2005

Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij patiënten met reumatoïde artritis MTX als monotherapie in 40% van de gevallen lage ziekteactiviteit kan bewerkstelligen (DAS<2,4).
	A2 Goekoop-Ruiterman 2005
Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij patiënten met reumatoïde artritis het toedienen van een initieel hoge dosering glucocorticosteroid naast de combinatie MTX en SSZ klinisch en radiologisch effectief is.
	A2 Boers 1997, Goekoop-Ruiterman 2005
Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij patiënten met reumatoïde artritis een strategie met initieel hoge doses corticosteroiden of anti-TNF-therapie toegevoegd aan MTX klinisch en radiologisch zeer effectief is.
	A2 Goekoop-Ruiterman 2005

Overige overwegingen

Een strategievergelijkend onderzoek op klinische en radiologische eindpunten in vergelijking met een kosteneffectiviteitsanalyse is vooralsnog niet voorhanden.

Aanbevelingen

Bij actieve reumatoïde artritis dient men een strategie te hanteren waarbij snel wordt gestreefd naar significante vermindering van de ziekteactiviteit, bij voorkeur complete remissie. Mits er geen contra-indicaties gelden, is de DMARD methotrexaat de eerste keuze, eventueel in combinatie met een overbruggingschema met glucocorticoiden.

Bij onvoldoende effectiviteit dient de MTX-dosering indien mogelijk snel te worden opgehoogd tot in ieder geval 25 mg/wk.

Bij hoge, persisterende ziekteactiviteit, reumafactor positiviteit en eventueel erosies dient een combinatie na drie maanden te worden overwogen:

- combinatie van MTX + SSZ + glucocorticoiden of
- combinatie van MTX + leflunomide of
- combinatie van MTX + SSZ + HCQ of
- combinatie van MTX met een anti-TNF- α -middel.

Bij intolerantie voor MTX kan worden overwogen deze te vervangen door een ander DMARD.

Bij falen op MTX in combinatie met een anti-TNF α -middel kan worden overwogen toe te voegen aan MTX:

- rituximab, abatacept, goud, anakinra.

Overbruggingsschema glucocorticoïden

- Additionele corticosteroidtherapie, bijvoorbeeld een dosering van 5-10 mg per dag, kan meerwaarde hebben ten aanzien van onderdrukking van de ziekte-activiteit alsook onderdrukking van de radioprogressie.
- Als initiële therapie bij RA, maar ook bij therapiefalen kan men 1000 mg methylprednisolon per infuus (bijvoorbeeld op dag 1, 3 en 5) op alternerende dagen overwegen als overbruggingstherapie.
- Intramusculaire pulstherapie met 120 mg methylprednisolon heeft als overbruggingstherapie slechts meerwaarde indien de gewenste overbruggingsperiode korter dan drie maanden is.

Literatuur

- Boers M, Verhoeven A. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine monotherapy. *Lancet* 1997;350:309-18.
- Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of RA with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a 24-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24.
- Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-81.
- Emery P, Furst DE, Ferracioli G, et al. Long-term efficacy and safety of a repeat treatment course of rituximab in RA patients with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2006;65: abstract OP0017.
- Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
- Korthals-de Bos I, Van Tulder M, Boers M, et al. Indirect and total costs of early rheumatoid arthritis: a randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate, and sulfasalazine with sulfasalazine alone. *J Rheumatol* 2004;31:1709-16.
- Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active RA despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-33.
- O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2591-602.
- Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2007;Nov29.

3.6 Wat is het optimale medicamenteuze beleid bij juveniele idiopathische artritis?

Inleiding

Juveniele idiopathische artritis (JIA) (voorheen juveniele chronische artritis of juveniele reumatoïde artritis) heet in de volksmond jeugdreuma. Het doel van medicamenteuze behandeling is het snel induceren van ziektecontrole om gewrichtsschade te voorkomen en fysiek functioneren te optimaliseren, zodat een liefst normale levensstijl van het kind met JIA kan worden bereikt. De diagnose JIA wordt gesteld als sprake is van een artritis die langer dan zes weken duurt, de leeftijd bij presentatie <16 jaar is en andere oorzaken uitgesloten zijn. JIA wordt onderverdeeld in zeven subtypes, zie *tabel 1*.

Tabel 1 JIA-classificatie volgens ILAR (International League of Associations for Rheumatology)

JIA-classificatie	Proportie van alle JIA-patiënten (%)
Systemisch (piekende koorts, 'rash', artritis)	10-20
Polyarticulair reumafactornegatief (≥ 5 gewrichten in eerste 6 maanden)	20-25
Polyarticulair reumafactorpositief	5
Oligoarticulair (<4 gewrichten in eerste 6 maanden)	40-60
• Persisterend (<4 gewrichten na eerste 6 maanden)	
• Extended (≥ 5 gewrichten na eerste 6 maanden)	
Artritis psoriatica	5
Enthesitisgerelateerde artritis	Onbekend
Ongedifferentieerde artritis	Onbekend

Bron: Petty 2004

Follow-uponderzoek van kinderen met JIA die zich presenteerden in de jaren 1980-1990 laat zien dat bij ruim de helft van alle kinderen met JIA de ziekte actief blijft tot het bereiken (en passeren) van de volwassen leeftijd (Peterson 1997, Packham 2002, Hashkes 2005, van Rossum 2007). Verreweg het grootste deel van deze groep betreft kinderen met het systemische, polyarticulaire en 'extended' oligoarticulaire subtype.

Evenals bij volwassenen met reumatoïde artritis zijn er ook bij kinderen met JIA aanwijzingen voor het bestaan van een 'window of opportunity', hetgeen vroege agressieve interventie rechtvaardigt om langdurig ziektesuppressie te behouden (van Rossum 2007). Behandelingsregimes zijn sterk afhankelijk van het subtype JIA en worden afgestemd op de individuele respons op ingestelde therapie (Hashkes 2005, Wallace 2006). Hashkes en Laxer publiceerden eind 2005 een uitstekende systematische review waarin, op basis van het momenteel beschikbare bewijs, de status praesens van de huidige medicamenteuze behandeling van JIA wordt beschreven (Hashkes 2005).

Voor achtergronden van het werkingsmechanisme van de besproken medicatie wordt verwezen naar *paragraaf 3.2, Wat is de effectiviteit van tweedelijns antireumatica als monotherapie bij RA?*

Samenvatting van de literatuur

NSAID's

Ongeveer 25-33% van de kinderen met JIA, voornamelijk van het oligoarticulaire subtype, laten een significante respons op NSAID's zien. Gebruik van een NSAID gedurende vier tot zes weken is nodig om de effectiviteit te kunnen beoordelen. Uit geen van de studies is gebleken dat een van de NSAID's superieur is boven een ander wat betreft behandeling van artritis bij JIA in het algemeen, of bij behandeling van koorts bij een systemische artritis (Levinson 1977, Brewer 1982, Haapasaari 1983, Kvien 1984, Ruperto 2005). Indien na zes weken geen respons wordt gezien, moet afhankelijk van het subtype JIA intra-articulaire corticosteroïddepot(s) dan wel de start van een DMARD worden overwogen (Hashkes 2005, Wallace 2006). Acetylsalicylzuur (aspirine) wordt niet meer voorgeschreven vanwege de noodzaak tot frequente spiegelcontrole, relatief vaak optreden van leverfunctiestoornissen en de associatie met het syndroom van Reye. Gebruik van NSAID's geeft bij 28% van de kinderen gastro-intestinale bijwerkingen. Van deze kinderen bleek 43% tot 78% een gastritis en/of duodenitis te hebben (Dowd 1995). Met name naproxengebruik is geassocieerd met het ontstaan van (irreversibele) huidlaesies op basis van pseudoporfyrie (Mehta 1999, de Silva 2000).

Corticosteroïden

Door de vele bijwerkingen, met name op de botontwikkeling en groei, is het belangrijk het gebruik van systemische corticosteroïden tot een minimum te beperken. Hooggedoseerd prednison (0,5-1 mg/kg/dag) wordt alleen nog voorgeschreven bij systemische JIA in geval van persisterende koortspieken niet reagerend op NSAID-behandeling en serositis. In die gevallen is intraveneuze pulsetherapie (15-30 mg/kg/gift, max. 1 g) ook een mogelijkheid. Bewijs voor het gebruik van deze pulses bij JIA is echter uitermate beperkt. Er zijn slechts twee studies verricht, een retrospectief en een prospectief gecontroleerd, waarin geen verschil in effectiviteit werd gevonden tussen dagelijks onderhoudsdosis corticosteroïd en intraveneuze pulsetherapie, terwijl de laatste geassocieerd leek met minder bijwerkingen en een lagere cumulatieve dosis (Kimura 2000, Picco 1996). Beide studies betroffen echter slechts een beperkt aantal patiënten (n=20 en n=22). Laaggedoseerd prednison (0,1-0,3 mg/kg/dag) wordt uitsluitend voorgeschreven bij polyarticulair en systemisch JIA ter overbrugging van de periode tot een toegevoegd DMARD effectief kan zijn, bewijs hiervoor bij JIA is echter niet beschikbaar.

Er is aanzienlijk meer bewijs voor de toepassing van intra-articulaire corticosteroïd-injecties, met name bij kinderen met oligoarticulair JIA. Studies tonen aan dat tot 70% van de kinderen met oligoarticulair JIA gedurende een jaar ziektevrij blijft wat betreft het geïnjecteerde gewricht en circa 40% meer dan twee jaar (Zulian 2004, Padeh 1998, Huppertz 1995, Ravelli 2001, Cleary 2003). Het langwerkende triamcinolonhexacetonide is aangetoond effectiever dan triamcinolonacetonide maar helaas wereldwijd slechts beperkt verkrijgbaar (Zulian 2004).

Klassieke DMARD's

Methotrexaat

Bij polyarticulair JIA is methotrexaat de belangrijkste pijler van therapie, eventueel in combinatie met NSAID's en intra-articulaire corticosteroïddepots. Hoewel methotrexaat klinisch inmiddels naar tevredenheid als effectief DMARD wordt gebruikt, zijn er slechts enkele studies beschikbaar die het effect van methotrexaat op de kinderleeftijd onderzoeken. In de Cochrane review van Takken et al. (2001) worden slechts twee MTX-studies geïncludeerd met in totaal 165 JIA-patiënten van 18 jaar en jonger (Takken 2001). Het effect van MTX op gewrichten ten aanzien van bewegingsbereik, aantal actieve c.q. beperkte gewrichten en de inschatting van ziekteactiviteit door zowel ouders als de dokter tonen weliswaar een significante verbetering ten opzichte van placebo, maar het effect is relatief beperkt met een verbetering van ongeveer 20%. Opgemerkt kan worden dat in de Giannini-studie uit 1992 er relatief laag wordt gedoseerd (5 en 10 mg/m²/week in de therapiearmen), zonder dosisescalatie bij uitblijven van effect (Giannini 1992). De studie van Woo et al. includeert 'extended' oligoarticulaire JIA- en systemische JIA-patiënten, waarvan de laatste groep in andere studies aangetoond minder succesvol respondeert op methotrexaat (Woo 2000, Ravelli 1994, Ravelli 1994, Ravelli 1999, Ravelli 1999, Halle 1991). Een open gerandomiseerde studie van Ruperto et al. bij polyarticulair JIA (inclusief 'extended' oligoarticulair JIA) laat zien dat ophogen van de methotrexaadosis naar 15 mg/m²/week parenteraal succesvol bleek voor het merendeel van de kinderen die niet reageerden op methotrexaat 10 mg/m²/week per os (Ruperto 2004). Verhoging van de dosis tot 30 mg/m²/week parenteraal gaf geen additioneel voordeel. Overigens toont dezelfde studie (n=595) dat 72% van de kinderen een verbetering van ACR30 liet zien op methotrexaat 10 mg/m²/week, terwijl 61% ACR50 verbetering en 38% een ACR70 verbetering liet zien (Ruperto 2004). Dit ondersteunt de waarde van methotrexaat als DMARD bij met name polyarticulair JIA en 'extended' oligoarticulair JIA.

Voeding vermindert de biologische beschikbaarheid van methotrexaat en het advies is daarom methotrexaat niet met melkproducten en bij voorkeur (indien mogelijk) op de nuchtere maag in te nemen (Dupuis 1995). Bij een dosis van 10 mg/m²/week is er geen verschil in effectiviteit tussen oraal en parenteraal gebruik, alhoewel parenteraal gebruik beter lijkt te worden verdragen (Alsufyani 2004). Methotrexaat >10 mg/m² wordt bij voorkeur parenteraal (s.c./i.m.) gegeven, aangezien oraal methotrexaat niet goed wordt opgenomen bij doses >12 mg/m² (Balis 1983).

Leflunomide

Ter beschikking is één gecontroleerde studie waarbij de effectiviteit van leflunomide vergeleken wordt met methotrexaat bij kinderen met polyarticulair (inclusief 'extended' oligoarticulair) JIA (Silverman 2005). Beide middelen bleken effectief, methotrexaat significant net iets meer dan leflunomide (89% vs. 68% ACR30). Er was geen verschil in bijwerkingen tussen de twee middelen. Voorafgaand aan deze gecontroleerde studie, werd door dezelfde onderzoeksgroep al een open label-studie verricht met leflunomide bij JIA patiënten (n=27 bij aanvang, waarvan 17 patiënten gedurende twee jaar gevolgd werden) die onvoldoende hadden gereageerd of intolerant waren voor methotrexaat. In

deze studie werd een respons van ongeveer 50% gezien welke gedurende de twee jaar stabiel bleef (Silverman 2005).

Sulfasalazine

Sulfasalazine heeft bewezen antireumatische effectiviteit in oligoarticulair en polyarticulair JIA (van Rossum 2007, van Rossum 1998, Brooks 2001, Burgos-Vargas 2002). Sulfasalazine geeft regelmatig bijwerkingen, met name huidrashes, gastro-intestinale symptomen en leucopenie. Kinderen met systemische JIA vertonen een hoge mate van intolerantie voor sulfasalazine in de vorm van serumziekte, en sulfasalazine is daarom gecontra-indiceerd bij patiënten bij systemische JIA (Hertzberger-ten Cate 1991). In enkele open studies bleek sulfasalazine het meest effectief bij jongens >9 jaar en adolescenten van 13-17 jaar, mogelijk representatief voor het JIA-subtype enthesitisgerelateerde artritis (Brooks 2001). Bovendien is sulfasalazine in staat de radiologisch progressie te remmen bij JIA (van Rossum 2005).

Andere DMARD's

De gecontroleerde studies naar de effectiviteit van hydroxychloroquine en oraal goud bleken niet te leiden tot significante verbetering bij kinderen met JIA. In open studies bleek cyclosporine effectief te zijn bij sommige kinderen met JIA die niet reageerden op methotrexaat, maar dit betroffen slechts kleine patiëntenseries. Cyclosporine wordt vooral ingezet voor de behandeling van het macrofagenactivatiesyndroom. Thalidomide kan effectief zijn bij therapieresistente systemische JIA, maar voorzichtigheid is geboden in verband met kans op ontwikkeling van een (irreversibele) perifere neuropathie en wegens de bekende teratogeniciteit.

Combinatie DMARD's

Vooralsnog zijn er geen studies beschikbaar waarin combinatietherapie van DMARD's bij JIA worden onderzocht.

Biologicals

Anti-TNF α

Etanercept als monotherapie of in combinatie met methotrexaat is een belangrijke stap voorwaarts in de behandeling van met name polyarticulair verlopende JIA. Lovell et al. beschrijven de effectiviteit van etanercept bij polyarticulaire JIA-patiënten (inclusief 'extended' oligoarticulair JIA) en systemische JIA waarbij de systemische kenmerken zijn uitgedoofd, die onvoldoende reageerden op methotrexaat of methotrexaat niet verdroegen (Lovell 2000). Een fraai effect werd gezien gedurende etanerceptbehandeling in alle ziekteactiviteitsparameters. Etanercept is dan ook een effectieve nieuwe therapeutische mogelijkheid in de behandeling van deze vormen van JIA (Johnson 2001). In de open-label vervolgstudie laten Lovell et al. zien dat ook op langere termijn (twee en vier jaar) etanercept in de dosering 0,4 mg/kg (maximum 25 mg) s.c. tweemaal per week effectief en veilig is bij deze groep kinderen met polyarticulair JIA (Lovell 2003, Lovell 2006). Bij een deel van de patiënten (13 van n=38 na vier jaar) is gedurende de vervolgstudie

wel methotrexaat bij gestart. Ook de Duitse 'registry' voor etanercept bij JIA bevestigt de goede respons op deze behandeling (Horneff 2004). In de vervolgstudie van Lovell ontwikkelen uiteindelijk acht kinderen (12%) een ernstige infectie waarvoor opname in het ziekenhuis noodzakelijk bleek. Alle acht kinderen herstelden volledig. Prince et al. meldt in een kleine open-labelstudie dat eenmaal per week de dubbele dosis etanercept (0,8 mg/kg/gift) even effectief is als tweemaal per week 0,4 mg/kg/gift (Prince 2007). Er zijn geen gecontroleerde studies bij JIA beschikbaar betreffende het gebruik van de combinatie etanercept en methotrexaat versus etanercept en methotrexaat als monotherapie. Evenmin zijn er studies bij JIA beschikbaar die het effect op radiologische progressie onderzoeken.

Er is beperkte ervaring met infliximab bij JIA. In een kleine open-labelstudie (n=24) bij polyarticulair JIA blijkt infliximab vergelijkbaar effectief met etanercept (Lahdenne 2003). Wel is er een opvallend hoog aantal uitvallers in de infliximabgroep, vijf van 14 patiënten wegens bijwerkingen en gebrek aan effectiviteit, tegen 1/10 in de etanercept-groep (wegens gebrek aan therapietrouw). Vooralsnog verdient etanercept de voorkeur boven infliximab als eerstekeuze anti-TNF α -middel.

IL-1 receptor antagonist

Er zijn geen gecontroleerde studies van anti-IL-1-receptorantagonist (anakinra) bij JIA. In een open-labelstudie van 82 patiënten met een polyarticulair beloop, bleek anakinra minder effectief dan etanercept. In deze studie was hierbij geen verschil tussen de kinderen die wel of geen additief methotrexaat gebruikten. In tegenstelling tot etanercept, zijn de resultaten van anakinra bij kinderen met systemische JIA echter hoopgevend (Pascual 2005).

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij oligoarticulair JIA NSAID's effectief zijn. <i>Levinson 1977, Brewer 1982, Haapasaari 1983, Kvien 1984, Ruperto 2005</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat intra-articulaire corticosteroïdepos effectief zijn bij oligoarticulair JIA. <i>Zulian 2004, Padeh 1998, Ravelli 2001, Cleary 2003</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat bij JIA methotrexaat in een dosering van 10-15 mg/m ² /week effectief is. <i>Ruperto 2004, Woo 2000, Giannini 1991</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat leflunomide bij polyarticulair JIA (inclusief 'extended' oligoarticulair JIA) effectief is. <i>Silverman 2005</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat bij oligoarticulair JIA en polyarticulair JIA sulfasalazine effectief is. <i>Van Rossum 1998</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat sulfasalazine bij enthesitisgerelateerde artritis effectief is. <i>Burgos-Vargas 2002</i>
Niveau 3	Het is aannemelijk dat etanercept effectief is bij polyarticulair JIA (inclusief 'extended' oligoarticulair en systemische JIA waarvan de systemische kenmerken zijn uitgedoofd). <i>Lovell D 2000, 2003, 2006</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat anti-IL1-receptorantagonist (anakinra) effectief is bij systemische JIA. <i>Pascual 2005</i>

Overige overwegingen

In het geval van NSAID's en sulfasalazine zijn diverse goede studies beschikbaar waardoor het niveau van bewijs hoog is. Helaas is er maar een zeer beperkt aantal goede studies beschikbaar die het effect van meer recent geïntroduceerde DMARD's (methotrexaat, leflunomide) en 'biologicals' (etanercept, infliximab, anakinra) hebben geëvalueerd. Dit is waarschijnlijk mede te wijten aan de vele studies bij volwassenen met RA waarin deze medicatie aangetoond effectief bleek. Helaas is het zo dat door de beperkt aanwezige studies bij JIA, het niveau van bewijs voor deze medicatie lager is dan bij de NSAID's en sulfasalazine, terwijl ze inmiddels wél een vaste plaats hebben verworven in de behandeling van kinderen met JIA.

Aanbevelingen

Algemeen

Gezien het relatief kleine aantal patiënten in Nederland en de beperkt tot de beschikking staande bewijs is het wenselijk dat de behandeling van kinderen met JIA niet alleen door een regionaal kinderarts of reumatoloog wordt verricht, maar in samenspraak met ofwel de kinderarts-reumatoloog/immunoloog in het dichtstbijzijnde academische centrum dan wel het kinderreumatologisch team in een lokaal expertisecentrum.

Persisterend oligoarticulair JIA

- Behandeling met NSAID's met laagdrempelig toevoeging van intra-articulaire corticosteroïdepots.
- Bij chronisch persisteren van ziekteactiviteit eventueel toevoegen van methotrexaat.

Polyarticulair JIA/'extended' oligoarticulair JIA

- NSAID's, bij persisterende ziekteactiviteit sequentieel toevoegen van
- Methotrexaat 10-15 mg/m²/week po/sc, eventueel alternatief salazopyrine/leflunomide.
- Eventueel intra-articulaire corticosteroïdepots als <4 gewrichten.
- Etanercept.

Systemische JIA

- NSAID's, bij persisterende ziekteactiviteit sequentieel toevoegen:
 - bij persisterende koorts: prednison 1 mg/kg/dag;
 - bij persisterende artritis: methotrexaat 10-15 mg/m²/week po/sc.
- Etanercept.
- Anti-IL1-receptorantagonist.

Enthesitisgerelateerde artritis/artritis psoriatica

- Weinig evidence-based therapieën voor dit subtype.
- Als oligoarticulair dan wel polyarticulair JIA behandelen (afhankelijk van aantal betrokken gewrichten).

Literatuur

- Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE, Malleson PN. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol* 2004; 31:179-182.
- Balis FM, Savitch JL, Bleyer WA. Pharmacokinetics of oral methotrexate in children. *Cancer Res* 1983; 43:2342-2345.
- Brewer EJ, Giannini EH, Baum J, Bernstein B, Fink CW, Emery HM et al. Aspirin and fenoprofen (Nalfon) in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis results of the double blind-trial. A segment II study. *J Rheumatol* 1982; 9:123-128.

- Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:845-853.
- Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:941-942.
- Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88:192-196.
- De Silva B, Banney L, Uttley W, Luqmani R, Schofield O. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. Dowd JE, Cimaz R, Fink CW. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1225-1231.
- Dupuis LL, Koren G, Silverman ED, Laxer RM. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. *J Rheumatol* 1995; 22:1570-1573.
- Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992; 326:1043-1049.
- Halle F, Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:297-302.
- Haapasaari J, Wuolijoki E, Ylijoki H. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium. *Scand J Rheumatol* 1983; 12:325-330.
- Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005; 294:1671-1684.
- Hertzberger-ten Cate R, Cats A. Toxicity of sulfasalazine in systemic juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:85-88.
- Huppertz HI, Tschammler A, Horwitz AE, Schwab KO. Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: efficacy and effects on cartilage and growth. *J Pediatr* 1995; 127:317-321.
- Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1638-1644.
- Johnson CJ, Reilly KM, Murray KM. Etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2001; 35:464-471.
- Kimura Y, Fieldston E, Devries-Vandervlugt B, Li S, Imundo L. High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:2018-2024.
- Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Assessment of tolerance and efficacy in a single-centre 24-week double-blind parallel study. *Scand J Rheumatol* 1984; 13:342-350.
- Levinson JE, Baum J, Brewer E Jr, Fink C, Hanson V, Schaller J. Comparison of tolmetin sodium and aspirin in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1977; 91:799-804.
- Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:245-247.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:763-769.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:218-226.
- Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1987-1994.
- Mehta S, Lang B. Long-term followup of naproxen-induced pseudoporphyria in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2252-2254.
- Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005; 201:1479-1486.
- Prince FH, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NC, Suijlekom-Smit LW. Effectiveness of an once weekly double dose of etanercept in patients with JIA: a clinical study. *Ann Rheum Dis* 2007.
- Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1428-1435.
- Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1210-1214.
- Pediatr Dermatol 2000; 17:480-483.
- Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, Pistoia V, Borroni C. 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25:24-27.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J. et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31:390-392.
- Peterson LS, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE. Psychosocial outcomes and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis: a controlled, population-based study. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2235-2240.
- Ravelli A, Manzoni SM, Viola S, Pistorio A, Ruperto N, Martini A. Factors affecting the efficacy of intraarticular corticosteroid injection of knees in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:2100-2102.
- Ravelli A, Ramenghi B, Di Fuccia G, Ruperto N, Zonta L, Martini A. Factors associated with response to methotrexate in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* 1994; 83:428-432.
- Ravelli A, Viola S, Migliavacca D, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 1999; 135:316-320.
- Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 2005; 52:563-572.
- Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2191-2201.
- Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; 352:1655-1666.
- Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L, et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile RA. *Arthritis Rheum* 2005; 52:554-562.
- Takken T, van der NJ, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD003129.
- Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, Ten Cate R, Suijlekom-Smit LW, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1998; 41:808-816.
- Van Rossum MA, Boers M, Zwinderman AH, et al. Development of a standardized method of assessment of radiographs and radiographic change in juvenile idiopathic arthritis: introduction of the Dijkstra composite score. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2865-72.)

- Van Rossum MA, Van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1518-1524.
- Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:279-300.
- Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Dore CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1849-1857.
- Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:1288-1291.

3.7 Kan er onderscheid worden gemaakt met betrekking tot de strategie, afhankelijk van de ernst van prognostische factoren?

Inleiding

Een medicamenteuze behandelstrategie wordt gekozen op basis van beschikbare bewijslast voor effectiviteit en veiligheid. Afhankelijk van de prognose van de aandoening kan de acceptabel geachte balans tussen effectiviteit en veiligheid veranderen. Voor RA zijn enkele negatieve prognostische factoren over het beloop van de ziekte bekend of vermoed. Hiertoe behoren een hoge erytrocytenbezinkingssnelheid, een hoog plasma-C-reef proteïne (CRP), een positieve reumafactorstatus of anti-cyclisch gecitrullineerd eiwitantilichaam (anti-CCP), de aanwezigheid van het HLA-DRB1*04 'shared epitope' (met name homozygoten) en vroege radiologische erosies (Morel 2005). Een adequaat, gevalideerd model op basis van deze of andere prognostische factoren om in de dagelijkse reumatologische praktijk het ziektebeloop te voorspellen, ontbreekt op dit moment.

Samenvatting van de literatuur

Zoals elders in deze richtlijn beschreven, zijn er momenteel slechts enkele strategie-onderzoeken verricht. In deze onderzoeken worden diverse behandelstrategieën vergeleken bij een verder homogene populatie. Randomisatie of stratificatie op basis van verschillen in de aanwezigheid van prognostische factoren voor het beloop van de ziekte heeft in deze strategie onderzoeken niet plaatsgevonden. Om deze reden wordt bij interpretatie van de resultaten van deze onderzoeken breed onderschreven dat nog niet duidelijk is of een (combinatie)therapie voor alle patiënten geschikt is, welke (combinatie)therapie dat dan zou moeten zijn en op welke gronden er voor een bepaalde strategie zou moeten worden gekozen (Suresh 2005).

In het COBRA-onderzoek bleken patiënten die positief waren voor het 'shared epitope' meer radiologische progressie te vertonen onder sulfasalazine als monotherapie dan patiënten die negatief waren voor het 'shared epitope' (Boers 1997). Voor patiënten

die binnen het COBRA-onderzoek werden behandeld met combinatietherapie, werd geen, van 'shared epitope'-status afhankelijk, verschil in radiologische progressie vastgesteld. Hoewel dit mogelijk te verklaren is door een betere respons van de positieve 'shared epitope'-patiënten voor combinatietherapie, is het COBRA-onderzoek niet prospectief voor deze analyse opgezet. De conclusie dient derhalve beperkt te blijven tot een bevestiging dat een positieve 'shared epitope'-status een negatieve prognostische factor is.

Eenzelfde bevinding is recentelijk gedaan in een prospectief dubbelblind onderzoek bij patiënten met vroege RA met een slechte prognose op basis van de Persistent Inflammatory Symmetrical Arthritis (PISA)-score (Quinn 2005). Deze patiënten vertoonden minder radiologische progressie na een jaar behandeling met een combinatie van infliximab en MTX in vergelijking met MTX als monotherapie. Ook uit dit onderzoek wordt niet duidelijk of dit verschil afhankelijk van de 'baseline'-ziekteactiviteit optreedt.

Conclusie

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat er geen onderscheid in behandelstrategie op basis van prognostische factoren kan worden gemaakt op basis van de huidige stand van kennis.
	<i>D Mening van de werkgroep</i>

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er geen aanbevelingen kunnen worden gedaan voor een behandelstrategie van voorkeur op basis van prognostische factoren.

Literatuur

- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Van de Laar MA, Westhovens R, Van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
- Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:137-46.
- Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results of a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;52:27-35.
- Suresh E, Lambert CM. Combination treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1252-6.

3.8. Wat dient de frequentie en de wijze van monitoring van het ziektebeloop en medicamenteuze behandeling te zijn?

Inleiding

Bij de behandeling van reumatoïde artritis is in verschillende onderzoeken gebleken dat het gebruik van intensieve strategieën tot een betere onderdrukking van de ziekteactiviteit leidt en radiologische schade aan de gewrichten en achteruitgang van de functionele capaciteit tegengaat. Voorbeelden hiervan zijn het COBRA-onderzoek (Boers 1997), waarbij initieel hogedosis prednison, methotrexaat (MTX) en sulfasalazine beter was dan sulfasalazine alleen. Het BeSt-onderzoek (Goekoop 2005), waarin een combinatietherapie met of initieel hoge dosis prednison of anti-TNF superieur bleek aan monotherapie of 'step-up'-therapie en de onderzoeken naar 'biologicals' (TNF-blokkers) in combinatie met MTX versus MTX alleen (St Clair 2004, Breedveld 2006, van der Heijde 2006).

Bovenstaande RCT's hebben als bezwaar dat er meestal stricte in- en exclusiecriteria zijn en de korte follow-up van meestal een tot twee jaar. Aangezien reumatoïde artritis (RA) een chronische ziekte is, zijn ook langetermijngegevens van belang. Cohortonderzoek met een lange follow-up, waarbij de inclusiecriteria veelal ruimer zijn en waarin ook patiënten met aanzienlijke comorbiditeit kunnen worden geïnccludeerd, levert aanvullende informatie op over de effectiviteit van antireumatische therapie in de dagelijkse praktijk. Volgens gegevens uit Nijmegen en Maastricht blijkt uit een negen jaar durend follow-uponderzoek radiologische schade vooral te ontstaan bij persisterend hoge ziekteactiviteit en bij fluctuaties in de ziekteactiviteit. Bij langdurige lage ziekteactiviteit is de radiologische schade laag (Welsing 2004). Optimale onderdrukking van de ziekteactiviteit is niet alleen afhankelijk van het ontstekingsremmende effect van de voorgeschreven medicatie, maar ook van zo optimaal mogelijk toepassen daarvan in de dagelijkse praktijk. Uit verschillende, hierna te bespreken onderzoeken komt namelijk naar voren dat intensieve monitoring van de ziekteactiviteit, met in aansluiting daarop aanpassing van de medicatie bij persisterende ziekteactiviteit, leidt tot een beter behandelingsresultaat.

Monitoring

In het TICORA-onderzoek (Grigor 2004), een gerandomiseerd, enkelblind onderzoek, werd een vergelijking gemaakt tussen intensieve behandeling en gebruikelijke zorg. De ene groep RA-patiënten werd elke drie maanden gezien door een reumatoloog, zonder een gestandariseerde meting van de ziekteactiviteit (= gebruikelijke zorg). Bij RA-patiënten met intensieve behandeling werd maandelijks een gewrichtsonderzoek gedaan en werd mede op grond daarvan de 'Disease Activity Score' (DAS) vastgesteld. Indien gewrichtszwelling werd vastgesteld, werd een lokale injectie met corticosteroiden gegeven. In beide groepen werd elke drie maanden een gewrichtsonderzoek gedaan door een onafhankelijke onderzoeker; indien de DAS-score hoger was dan 2,4 werd de medicatie aangepast. Het percentage patiënten dat in remissie kwam volgens de EULAR-criteria, was 65% in de intensievebehandelingsgroep en 9% in de controle-

groep ($p < 0,0001$). Ook was er afname in de radiologische progressie (toename in 'total Sharp-score' +4,5 vs. +8,5; $p = 0,02$), en een verbetering van de functionele capaciteit gemeten met de HAQ-score: -0,97 vs. -0,47 ($p = 0,0025$). Ten slotte is van belang dat ook werd gekeken naar de (directe) kosten van deze behandeling: deze waren lager in de intensief behandelde groep, deels door afname van kosten van ziekenhuisopnames. Uit dit gerandomiseerde onderzoek komt duidelijk naar voren dat intensieve monitoring van de ziekteactiviteit, gevolgd door aanpassing van de medicatie, kan leiden tot een beter behandelingsresultaat. Het verschil in behandeling wordt weerspiegeld in een verschil in het aantal injecties (28 mg versus 8 mg triamcinolon per maand) en de methotrexaat-dosering: 17,6 versus 13,6 mg/week.

In een multicenter, gerandomiseerd onderzoek (Fransen 2005) werd het effect vergeleken tussen systematische monitoring met de DAS-28 (12 centra, 205 RA-patiënten) en gebruikelijke zorg (12 centra, 179 RA-patiënten). In de groep met systematische monitoring werd elke drie maanden de DAS-28 gemeten; indien de DAS-28 niet lager was dan 3,2 (= lage ziekteactiviteit), volgde aanpassing van de medicatie (de keuze hierin was vrij naar het oordeel van de behandelend reumatoloog). Er waren geen afspraken vastgelegd over monitoring en/of behandeling in de controlegroep. Na 24 weken was de DAS-28 lager dan 3,2 bij 31% van de RA-patiënten in de actief behandelde groep, en bij 16% van de controlegroep ($p = 0,028$), en, daarmee samenhangend, werd vaker van DMARD gewisseld en waren de doseringen hoger in de groep RA-patiënten met systematische monitoring. Ook dit (gerandomiseerde) onderzoek suggereert een positief effect van intensieve monitoring.

Een bezwaar is dat de behandeling niet was geprotocolleerd en per centrum was gerandomiseerd, zodat bijvoorbeeld niet kan worden uitgesloten dat het gevonden verschil gerelateerd is aan verschillen tussen de centra, wat betreft de werkwijze van de behandelend reumatologen en van de patiëntenpopulatie.

In het BeSt-onderzoek werd een vergelijking gemaakt tussen vier strategieën bij vroege RA: monotherapie, 'step-up'-therapie en combinatietherapie met initieel hoge dosis prednison (COBRA) of anti-TNF. Alle patiënten hadden reumatoïde artritis volgens de gangbare (ACR) criteria, 66% was reumafactorpositief, 71% erosief. Bij alle RA-patiënten werd voorafgaand aan het bezoek bij de reumatoloog een gewrichtsscore gedaan door een ervaren verpleegkundige. Na een jaar behandeling werd bij $\pm 32\%$ van de patiënten in alle vier groepen klinische remissie bereikt, hetgeen aanmerkelijk hoger is dan in eerdere onderzoeken bij patiënten met vroege reumatoïde artritis. Het is opmerkelijk dat er na 12 maanden geen verschil meer is tussen de vier groepen wat betreft de DAS- en HAQ-score, en wat betreft het percentage patiënten in remissie. De goede respons van 12 maanden met monotherapie (initieel MTX, snel opklimmend tot hoge doseringen) betekent niet dat monotherapie even effectief is als combinatietherapie: in dit onderzoek werd elke drie maanden de DAS-score bepaald door een onafhankelijke onderzoeker; bij een DAS hoger dan 2,4 werd de therapie aangepast. Aanpassingen in de DMARD-medicatie, meestal duidend op onvoldoende effectiviteit, was nodig bij 40% van de patiënten met monotherapie, en bij minder dan 10% bij de combinatietherapiegroepen.

Alle drie bovengenoemde onderzoeken (Grigor, Fransen, Goekoop) zijn gerandomiseerd in opzet en tonen aan dat intensievere monitoring gevolgd door aanpassing van de therapie leidt tot een afname van ziekteactiviteit, in twee onderzoeken (Grigor en Goekoop) is ook aangetoond dat deze strategie een positief effect heeft op het ontstaan van klinische remissie en op de functionele capaciteit.

Het onderzoek naar monitoring heeft een bijzondere moeilijkheidsgraad: het is wel mogelijk gerandomiseerd onderzoek te doen, maar bij onderzoek naar intensieve versus minder intensieve monitoring vervalt de mogelijkheid van blinding van de patiënt. Gerandomiseerde, enkelblinde onderzoeken van hoge kwaliteit, zoals het TICORA-onderzoek en het BeSt-onderzoek, komen daarom in aanmerking voor de classificatie A2. Uit eerder onderzoek is gebleken dat voor de implementatie van wezenlijke verbeteringen in de zorg niet alleen veranderingen in de attitude van meestal goedwillende maar drukbezette hulpverleners (huisartsen, medisch specialisten) nodig zijn, maar ook structurele veranderingen (Grol 2003). Omdat reumatologen tijdens volle spreekuren vaak geen gelegenheid hebben om gewrichtsscores zelf uit te voeren, is voor de implementatie van intensieve monitoring de aanwezigheid van voldoende reumaverpleegkundigen die goed zijn getraind in het verrichten van gewrichtsscores essentieel. Analooq aan deze situatie is bijvoorbeeld de diabeteszorg. Uit een Maastrichts onderzoek (Vrijhoef 2001) is gebleken dat er een niet-significante daling in HbA_{1c} was bij de patiënten die door de verpleegkundigen waren behandeld en ook een niet-significante stijging bij de patiënten die door artsen waren behandeld. Intensieve monitoring, gevolgd door adequate aanpassing van de therapie (door de reumatoloog) kan de kwaliteit van de reumazorg verder verbeteren, naar het model van bijvoorbeeld het BeSt-onderzoek.

Langetermijngegevens over de effecten van de strategie van intensieve monitoring en aanpassing van de ziekteactiviteit zijn niet voorhanden. Hoewel dit wel wenselijk zou zijn, is dit geen onoverkomelijk bezwaar. Er zijn immers voldoende gegevens beschikbaar dat betere remming van ziekteactiviteit radiologische progressie en achteruitgang in de functionele capaciteit tegengaat. Een nieuw op te zetten langetermijnonderzoek naar het effect van intensieve monitoring versus gebruikelijke zorg is niet meer ethisch verantwoord. Bij het meten van de ziekteactiviteit dient een valide instrument te worden gebruikt, de DAS28 kan de voorkeur hebben: deze meting is uitgebreid gevalideerd, even goed als de DAS waarbij de Ritchie-score en 44 gewrichten op zwellings worden beoordeeld, en sneller af te nemen (Prevoo 1995). Het doel van de behandeling van RA is het bereiken van klinische remissie; een DAS28-score <2,6 komt overeen met klinische remissie (volgens de ACR-criteria) (Fransen 2004). Voor patiënten bij wie klinische remissie niet haalbaar is, kan lage ziekteactiviteit het behandelgoal zijn (bij een DAS28 <3,2 wordt van lage ziekteactiviteit gesproken). Omdat gebleken is dat ook bij patiënten in klinische remissie radiologische schade kan optreden (Molenaar 2004), wordt door sommigen gepleit om (op termijn) te streven naar klinische en radiologische remissie (Voskuyl 2006). Vanwege het optreden van radiologische progressie, zelfs bij patiënten in klinische remissie en de relatief lage

percentages klinische remissie in bijvoorbeeld het BeSt-onderzoek (ruim 30%), lijkt klinische remissie en het stoppen van radiologische progressie voor de meerderheid van de RA-patiënten op dit moment (nog) geen realistisch doel. Wellicht dat dit in de nabije toekomst met de introductie van nieuwe medicamenten en geavanceerde meetmethoden (beeldvorming) van de ziekteactiviteit wel haalbaar is.

Er is consensus bereikt (zie *paragraaf 9.3*) over de frequentie van follow-upmetingen van röntgenfoto's van handen en voorvoeten. Röntgenfoto's van handen en voorvoeten zijn in het beginstadium gewenst, om de diagnose te ondersteunen en de prognose in te schatten. In het algemeen kan worden gesteld dat follow-upmetingen alleen zijn geïndiceerd als er consequenties kunnen worden verbonden aan de uitslag. Vooral in de eerste jaren, bij persisterende ziekteactiviteit en bij patiënten met erosieve afwijkingen op 'baseline' kan het zinvol zijn frequent röntgenfoto's te maken (Boonen 2006). Verder is het van belang dat nieuwe referentiefoto's worden gemaakt in geval van persisterende ziekteactiviteit indien er langdurig (afgelopen jaar) geen foto's zijn gemaakt. Bij het evalueren van röntgenshade is het over het algemeen niet zinvol röntgenfoto's van handen en voorvoeten aan te vragen als de ziekteactiviteit hoog is, aangezien het effect van ziekteactiviteit op de structurele schade pas later zichtbaar is (Welsing 2001). Tot slot dient men er rekening mee te houden dat het effect van de nieuwe therapie niet direct invloed heeft op structurele schade. Het periodiek afnemen van een HAQ-vragenlijst kan behulpzaam zijn bij het bepalen van functionaliteit. Het instrument kan ter ondersteuning dienen bij gevonden ziekteactiviteit en gevonden structurele schade. Het kan daarnaast als hulpmiddel worden gebruikt om te bepalen of er behoefte is aan paramedische zorg. De HAQ-score dient echter in perspectief van aanwezige comorbiditeit, ziekteduur en leeftijd van de patiënt te worden gezien (Welsing 2001).

Conclusie

Niveau 1	Het is aangetoond dat intensieve monitoring van de ziekteactiviteit met behulp van de DAS-score, gevolgd door aanpassing van de medicatie, bij patiënten met reumatoïde artritis een positief effect heeft op de ziekteactiviteit, het optreden van (klinische) remissie en de functionele capaciteit.
	C Goekoop 2005
	A2 Grigor 2004
	B Fransen 2005

Overige overwegingen

De reumatoloog moet regelmatig de behandeling evalueren en zo nodig aanpassen door RA-ziekteactiviteit kwantitatief en reproduceerbaar te meten. Geschikte maten om dit te doen zijn onder meer de 'WHO-ILAR core set', de DAS(28), de CDAI en de SDAI.

De definitie van remissie is aan herziening toe: DAS <2,6 komt beter overeen met 'minimal disease activity' of lage ziekteactiviteit (Wells 2005).

Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling in de actieve fase van de ziekte bij de behandeling van patiënten met ('established') reumatoïde artritis de ziekteactiviteit ten minste elke drie maanden te meten, met behulp van bijvoorbeeld de DAS28-score.

Bij een lage ziekteactiviteit, bijvoorbeeld bij RA in remissie, kan het verantwoord zijn minder frequent de ziekteactiviteit te monitoren. Een RA-patiënt dient in ieder geval jaarlijks door reumatoloog te worden gezien.

Voor de implementatie van intensieve monitoring van de ziekteactiviteit bij alle patiënten met reumatoïde artritis is de aanwezigheid van voldoende reuma-verpleegkundigen die goed zijn getraind in het verrichten van gewrichtsscores essentieel.

Invoering van intensieve monitoring van de ziekteactiviteit bij patiënten met reumatoïde artritis is alleen zinvol indien het medicamenteuze beleid snel en adequaat wordt aangepast bij (te) hoge ziekteactiviteit.

Het doel van de behandeling van RA is het bereiken van klinische remissie, een DAS-score <2,6. Voor de patiënten bij wie klinische remissie niet haalbaar is, kan lage ziekteactiviteit het behandeldoel zijn: DAS28 <3,2.

Er is consensus bereikt (zie *paragraaf 9.3*) over de frequentie van follow-up-metingen van röntgenfoto's van handen en voorvoeten. Follow-up-röntgenfoto's zijn vooral zinvol als progressie van of nieuw ontstane radiologische afwijkingen kunnen worden vastgesteld: dit kan met name worden verwacht bij vroege RA, persisterende ziekteactiviteit en bij patiënten met erosieve afwijkingen op 'baseline'. In het algemeen geldt dat follow-up-metingen alleen zijn geïndiceerd als er consequenties kunnen worden verbonden aan de uitslag. Daarnaast is het van belang dat na een periode van persisterende ziekteactiviteit nieuwe foto's van handen en voorvoeten worden gemaakt indien langdurig (afgelopen jaar) geen foto's zijn gemaakt. Nieuwe foto's dienen in dat geval als nieuwe uitgangswaarde. Bij het evalueren van röntgenshade is het over het algemeen niet zinvol röntgenfoto's van handen en voorvoeten aan te vragen als de ziekteactiviteit hoog is, aangezien het effect van ziekteactiviteit op de structurele schade pas later zichtbaar is.

Literatuur

- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* Jan 2006;54(1):26-37.

- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997 Aug 2;350(9074):309-18.
- Boonen A, Heijde DMFM van der. Hoe vaak moeten röntgenfoto's gemaakt worden bij reumatoïde artritis? *Ned Tijdschrift Reumatologie* 2006 (4) 5-13.
- Fransen J, Creemers MC, Riel PL van. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the DAS-score (DAS-28) with the ARA preliminar remission criteria. *Rheumatology* 2004;43:1252-5.
- Fransen J, Bernelot Moens H, Speyer I, Riel PLCM van. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1294-98.
- Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different strategies in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;32:3381-90.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-69.
- Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patient care: *Lancet* 2003;(2):1225-30.
- Heijde van der D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* Apr 2006;54(4):1063-74.
- Molenaar ETH, Voskuyl AE, Dinant HJ, et al. Progression of radiological damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum* 2004;50:36-42.
- Prevoo ML, Hof van 't MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include 28 joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-88.
- St Clair EW, Heijde DMFM van, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.
- Voskuyl AE, Dijkman BAC. Remission and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;Supplement:37-40.
- Verstappen SMM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-9.
- Vrijhoef HJM, Spreeuwenberg C, Eijkelberg IMJG, et al. Adoption of disease management model for diabetes in region of Maastricht. *BMJ* 2001;983-5.
- Wells GA, Boers M, Shea B, et al. Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: a preliminary definition. *J Rheumatol* 2005;32:2016-24.
- Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, et al. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(9):2009-17.
- Welsing PMJ, Landewe RBM, Riel PLCM van, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2082-93.

4. Behandeling: niet-medicamenteus

Uitgangsvragen

1. Wat is de rol van fysiotherapie bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis?
2. Wat is de rol van ergotherapie bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis?
3. Wat is de rol van de psycholoog of andere psychosociale hulpverleners bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis?
4. Wat is de rol van alternatieve geneeswijzen en complementaire medicamenteuze strategieën bij reumatoïde artritis?

4.1 Wat is de rol van fysiotherapie bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis?

Uitgangspunten

Binnen de fysiotherapie vormt oefentherapie de kern van het fysiotherapeutisch handelen, eventueel aangevuld met fysische therapie in engere zin of manuele verrichtingen. Oefentherapie kan, behalve door fysiotherapeuten, ook worden aangeboden door oefentherapeuten Mensendieck of oefentherapeuten Cesar.

De fysiotherapeutische of oefentherapeutische behandeling richt zich op:

- het voorkomen of verminderen van stoornissen in lichaamsfuncties, met name bewegingsbeperkingen, spierfunctie- en conditieverlies;
- de component van bewegen gerelateerd aan de uitvoering van dagelijkse activiteiten en maatschappelijke participatie.

4.1.1 Oefentherapie

Samenvatting van de literatuur

Oefentherapie wordt bij patiënten met reumatoïde artritis voornamelijk voorgeschreven met het doel de beweeglijkheid van de gewrichten, de spierfunctie en de algehele conditie te verbeteren of te behouden. Daarnaast kan spierontspanning tot de behandeldoelen behoren. In alle gevallen wordt met oefentherapie het behoud of het bereiken van een voor de individuele patiënt optimaal niveau van de uitvoering van dagelijkse activiteiten en maatschappelijke participatie nagestreefd. Oefentherapie kan zowel op het droge als in het water worden aangeboden.

Twee systematische reviews beschrijven de effectiviteit en veiligheid van dynamische oefentherapie bij personen met reumatoïde artritis uitsluitend op grond van RCT's. In de

systematische review van Van den Ende et al. (2000) werden zes RCT's geïncludeerd. In deze RCT's werd de effectiviteit van oefentherapie met een intensiteit van minimaal 60% van de maximale hartslag en een minimale duur van 20 minuten, in een frequentie van tweemaal per week en met een totale duur van zes weken, onderzocht bij personen met reumatoïde artritis. De oefentherapieprogramma's werden vergeleken met ofwel géén oefentherapeutische behandeling ofwel 'range of motion'-oefeningen of isometrische spierkrachtoefeningen. In vijf van de zes RCT's was de duur van het oefenprogramma drie maanden of korter, terwijl in één RCT een programma met een duur van 104 weken werd geëvalueerd. De auteurs van dit review concluderen dat oefentherapie effectief is ten aanzien van verbetering van spierkracht en conditie, zonder nadelige effecten op ziekteactiviteit of pijn. Stenström en Minor (2003) includeerden in een systematische review 15 RCT's, waarin oefenprogramma's gericht op het verbeteren van de spierkracht en conditie werden onderzocht. De intensiteit van de spierversterkende oefeningen varieerde tussen 30 en 80% van één maximale willekeurige contractie of van de maximale contractiesnelheid. De intensiteit van de conditionele oefeningen varieerde tussen 50 en 85% van de gemeten maximale hartfrequentie, van de op grond van de leeftijd voorspelde maximale hartfrequentie of van de voorspelde maximale incrementele toename van de hartfrequentie. Ook de auteurs van dit review concluderen dat oefentherapie een gunstig effect heeft op spierkracht en conditie, zonder nadelige gevolgen voor ziekteactiviteit. Uit beide reviews blijkt dat het effect van oefentherapie op verbetering van het dagelijks functioneren en de bewegingsuitslagen van gewrichten in slechts een beperkt aantal RCT's kon worden aangetoond.

Na publicatie van de twee bovengenoemde systematische reviews zijn nog twee RCT's verschenen waarin de effectiviteit en veiligheid van intensieve, langdurige oefentherapie (twee jaar), gericht op het verbeteren van spierkracht en conditie, werden vergeleken met 'range of motion'-oefeningen of oefentherapie op indicatie bij mensen met reumatoïde artritis (Häkkinen 2001, 2004a, 2004b). In beide RCT's werd de effectiviteit ten aanzien van spierkracht bevestigd en werd tevens een positief effect op het dagelijks functioneren en de botdichtheid gezien, zonder toename van ziekteactiviteit. In een van de twee RCT's werd tevens de conditie als uitkomstmaat meegenomen. Hierop werd een positief effect vastgesteld (De Jong 2003).

Alle RCT's betreffende de effectiviteit en veiligheid van oefentherapie in beschouwing nemend, zijn er slechts drie onderzoeken beschikbaar waarin het effect van oefentherapie op radiologische schade is bestudeerd (Häkkinen 2001, 2004a, 2004b, De Jong 2003, Hansen 1993). In al deze drie RCT's werd de radiologische schade van de kleine gewrichten (handen en voeten) als uitkomstmaat gebruikt, en werden geen verschillen in radiologische progressie tussen oefentherapie en de controlecondities gezien. In één RCT werd ook de invloed van oefentherapie op radiologische schade van de grote gewrichten onderzocht. Gemiddeld genomen werd in dit onderzoek geen nadelige invloed van oefentherapie gezien. Analyse van de resultaten van een subgroep van personen met ernstige radiologische schade van de grote gewrichten vóór het begin van het oefenprogramma gaf in dit onderzoek aanwijzingen voor een mogelijk nadelig effect van intensieve oefentherapie op radiologische progressie (De Jong 2003).

Deze laatste RCT was ook het enige gerandomiseerde onderzoek waaraan een economische analyse was verbonden. Hieruit bleek dat langdurige intensieve groepsoefentherapie in vergelijking met oefentherapie op indicatie niet kosteneffectief was (Hansen 1993).

In een andere RCT is intensieve oefentherapie (Rheumatoid Arthritis Patients In Training: RAPIT) vergeleken met 'usual care' (oefentherapie op indicatie voorgeschreven door de reumatoloog) aan de hand van een kosteneffectiviteitsanalyse, gedurende twee jaar. Uit deze analyse komt naar voren dat 'usual care' een betere kosten-utiliteitsverhouding had dan intensieve oefentherapie. Op basis van een maatschappelijk perspectief geeft deze studie aan dat intensieve oefentherapie onvoldoende verbetering oplevert, gezien de extra kosten die het met zich meebrengt (van den Hout 2005).

In de literatuur zijn er nauwelijks RCT's beschreven waaraan personen met zeer kort bestaande of actieve ziekte of met gewrichtsvervangende prothesen deelnamen, of waarin radiologische schade als uitkomstmaat is meegenomen. Tevens is er weinig onderzoek waarin oefenprogramma's van verschillende lengte of met verschillende mate en methoden van supervisie worden vergeleken. De optimale timing, frequentie, duur en wijze van uitvoeren van oefentherapie blijven daarmee onduidelijk. Ten aanzien van de eventuele preventieve effecten van oefenprogramma's op het optreden van nadelige gevolgen van de ziekte reumatoïde artritis zelf of op comorbiditeit op lange termijn is geen onderzoek bekend.

Conclusie

Niveau I	Dynamische oefentherapie, gericht op verbetering van spierkracht en conditie, is effectiever ten aanzien van het verbeteren van spierkracht, lichamelijke conditie en dagelijks functioneren dan geen oefentherapie of oefentherapie bestaande uit 'range of motion'- of isometrische spierkrachtoefeningen bij personen met reumatoïde artritis, zonder nadelige effecten op de ziekteactiviteit. A1 Van den Ende 2000, Stenström 2003 A2 Häkkinen 2000, 2004, De Jong 2004
----------	--

Overige overwegingen

Een Canadese richtlijn voor oefentherapie bij reumatoïde artritis beveelt oefentherapie, inclusief oefentherapie gericht op lokale of algehele spierversterking, aan (Ottawa Panel 2004). In deze richtlijn wordt een voorkeur voor laag-intensieve oefentherapie uitgesproken, omdat deze in vergelijking met hoog-intensieve oefentherapie minder kans op toename van de ziekteactiviteit of gewrichtsschade zou geven. Deze voorkeur voor laag-intensieve oefentherapie wordt niet ondersteund door de uitkomsten van de twee systematische reviews (Van den Ende 2000, Stenström 2003), en evenmin door de twee gerandomiseerde onderzoeken die na publicatie van de reviews zijn verschenen (Häkkinen 2001, 2004a, 2004b). In een Noord-Amerikaanse en een Europese richtlijn op het gebied van de algehele behandeling van reumatoïde artritis wordt oefentherapie

(American College of Rheumatology 2002) dan wel de toegankelijkheid daartoe aangeraden (Kennedy 2005).

Oefentherapie past in een beleid gericht op het verbeteren van het dagelijks functioneren en de maatschappelijke participatie van mensen met reumatoïde artritis. Op dit moment wordt oefentherapie aan mensen met reumatoïde artritis individueel en in groepsverband aangeboden, zowel op het land als in water. De doelstelling, timing, intensiteit, frequentie en duur van deze verschillende oefenprogramma's variëren sterk, evenals de geboden supervisie. Er zijn in Nederland zowel fysiotherapeuten als oefentherapeuten die door middel van bij- en nascholing specifieke kennis en vaardigheden op het gebied van de behandeling van mensen met reumatische aandoeningen, waaronder reumatoïde artritis, hebben verworven. Zowel uit de dagelijkse praktijk als uit wetenschappelijk onderzoek blijkt deze specifieke deskundigheid voor patiënten met reumatoïde artritis een meerwaarde te hebben (Verhoef 2004).

De werkgroep is van mening dat een gevarieerd, gesuperviseerd oefenprogramma, dat gericht is op behoud of verbetering van de beweeglijkheid van de gewrichten, spierkracht en conditie en de individuele functionele beperkingen van de patiënt, bij voorkeur aangeboden door een fysiotherapeut of oefentherapeut met specifieke deskundigheid op het gebied van reumatische aandoeningen, kan worden aanbevolen aan mensen met reumatoïde artritis, ook indien er weinig of nog geen beperkingen in dagelijkse activiteiten of maatschappelijke participatie zijn. Bij mensen met gewrichtsprothesen of ernstige radiologische schade aan de gewrichten zal het oefenprogramma moeten worden aangepast. Afhankelijk van de mate waarin patiënten zelfstandig oefeningen kunnen uitvoeren en een adequaat niveau van lichamelijke activiteit kunnen handhaven, kunnen patiënten na afronding van het oefenprogramma doorstromen naar reguliere bewegings- of sportactiviteiten, gesuperviseerde groepsoefenprogramma's ofwel individuele oefentherapie. Voor meer gedetailleerde informatie over fysiotherapie bij RA wordt verwezen naar de recent verschenen KNGF-Praktijkrichtlijn Fysiotherapie bij RA (Hurkmans, 2008).

Aanbevelingen

Oefentherapie wordt aanbevolen voor patiënten met reumatoïde artritis. Geadviseerd wordt een door een deskundige fysiotherapeut of oefentherapeut gesuperviseerd, in de tijd afgebakend oefenprogramma aan te bieden, gericht op behoud of verbetering van beweeglijkheid van de gewrichten, spierkracht, conditie, het dagelijks functioneren en de maatschappelijke participatie.

Literatuur

- American College of Rheumatology Subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
- De Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Jansen A, Roday HK, et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(9):2415-24.

- Häkkinen A, Sokka T, Hannonen P. A home-based two-year strength training period in early rheumatoid arthritis led to good long-term compliance: a five year followup. *Arthritis Rheum* 2004a;51(1):56-62.
- Häkkinen A, Sokka T, Kautainen H, Kotaniemi A, Hannonen P. Sustained maintenance of exercise induced muscle strength gains and normal bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis: a five year follow-up. *Ann Rheum Dis* 2004b;63(8):910-6.
- Häkkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:515-22.
- Hansen TM, Hansen G, Langgaard AM, et al. Longterm physical training in rheumatoid arthritis: a randomized trial with different training programs and blinded observers. *Scand J Rheumatol* 1993;22:107-12.
- Hurkmans EJ, van der Giesen FJ, Bloo H, Boonman DCG., van der Esch M, Fluit M, et al. Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) richtlijn Reumatoïde artritis: praktijkrichtlijn. *Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie, Supplement* 2008;118:1-44. www.fysionet.nl.
- Kennedy T, McCabe C, Struthers G, et al. BSR guidelines on standards of care for persons with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:553-6.
- Ottawa Panel. Evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises in the management of rheumatoid arthritis in adults. *Phys Ther* 2004;84(10):934-72.
- Stenström CH, Minor M. Evidence for the benefit of aerobic and strengthening exercise in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):428-34.
- Van den Ende CH, Vliet Vlieland TP, Munneke M, Hazes JM. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;Issue 2: CD000322.
- Van den Hout WB, De Jong Z, Munneke M, Hazes JMW, Breedveld FC, Vliet Vlieland TPM. Cost-utility and cost-effectiveness analysis of a long-term high intensity exercise program compared with conventional physical therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:39-47.
- Verhoef J, Oosterveld FG, Hoekman R, Munneke M, Boonman DC, Bakker M, et al. A system of networks and continuing education for physical therapists in rheumatology: a feasibility study. *Int J Integr Care* 2004;4:e19. Epub 2004 Jul 23.

4.1.2 Thermotherapie

Samenvatting van de literatuur

In een systematische review over thermotherapie bij reumatoïde artritis werden zeven RCT's geïnccludeerd (Robinson 2002). Het betrof twee onderzoeken naar het effect van koudeapplicaties in vergelijking met geen behandeling, drie onderzoeken naar warmteapplicaties (paraffinepakkingen met oefeningen in vergelijking met oefeningen alleen of geen behandeling; paraffinepakkingen in vergelijking met faradische baden en ultrageluid; en een vergelijking van warmtepakkingen met drie verschillende temperaturen) en twee onderzoeken waarin warmte- en koudeapplicaties met elkaar werden vergeleken. Het waren allemaal onderzoeken van geringe omvang. Daarnaast waren in de meeste onderzoeken de randomisatieprocedure en/of de uitvallers onvoldoende beschreven. Behalve een gunstig effect op handfunctie en pijn van paraffinebaden in combinatie met oefeningen in vergelijking met geen behandeling, werden in de geïnccludeerde onderzoeken positieve noch negatieve effecten van koude- of warmteapplicaties aangetoond. In onderzoeken waarin de effectiviteit van koude- en warmteapplicaties werd vergeleken, werden geen verschillen tussen beide interventies gevonden.

Onderzoek bij zowel gezonde proefpersonen (Oosterveld 1992) als personen met een artritis van de knie (waaronder mensen met reumatoïde artritis) (Oosterveld 1994) heeft laten zien dat oppervlakkige toediening van warmte de intra-articulaire temperatuur doet stijgen. In het laatste onderzoek was geen maat voor klinische effectiviteit opgenomen.

Conclusie

Er is te weinig onderzoek van voldoende methodologische kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van warmte- of koudetherapie bij patiënten met reumatoïde artritis.

Robinson 2002

Overige overwegingen

In een Canadese richtlijn (Ottawa Panel 2004) wordt de toepassing van paraffinebaden in combinatie met oefentherapie, gericht op de handen, aanbevolen. Deze aanbeveling is gebaseerd op een ten behoeve van deze richtlijn uitgevoerde systematische review waarin twee RCT's werden geïnccludeerd, waarvan er één betrekking had op warmtetherapie en één op koudetherapie. In de praktijk blijken individuele patiënten met reumatoïde artritis baat te hebben bij warmte- of koudeapplicaties.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat in individuele gevallen thermotherapie, als aanvulling op oefentherapie, kan worden toegepast bij patiënten met reumatoïde artritis.

Literatuur

- Oosterveld FGJ, Rasker JJ, Jacobs JW, Overmars HJ. The effect of local heat and cold therapy on the intraarticular and skin surface temperature of the knee. *Arthritis Rheum* 1992;35(2):146-51.
- Oosterveld FGJ, Rasker JJ. Effects of local heat and cold treatment on surface and articular temperature of arthritic knees. *Arthritis Rheum* 1994;37(11):1578-82.
- Ottawa Panel. Evidence-Based Clinical Practice guidelines for electrotherapy and thermotherapy interventions in the management of rheumatoid arthritis in adults. *Phys Ther* 2004;84(11):1016-43.
- Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G, et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No: CD002826.

4.1.3 Elektrotherapie, TENS, ultrageluid en lasertherapie

Samenvatting van de literatuur

Bij elektrotherapie wordt lokaal pulserende gelijk- of wisselstroom toegediend met het doel pijn en/of functionele beperkingen te verminderen. In een systematische review naar de effectiviteit van elektrotherapie bij reumatoïde artritis werd slechts één RCT (n=15) geïnc-

cludeerd, waarin een gunstig effect op knijpkracht en functie van de intrinsieke hand-musculatuur werd gevonden. Ten aanzien van de effectiviteit van 'transcutaneous electric nerve stimulation' (TENS) werden in een systematische review drie RCT's geïnccludeerd, met conflicterende resultaten. In één van de drie RCT's (n=26) werd in vergelijking met placebo een gunstig effect op pijn in rust gevonden. In de andere twee RCT's (n=33 en n=19) lieten een vergelijking met placebo en een onderlinge vergelijking van twee vormen van TENS geen duidelijke verschillen zien.

Ultrageluidbehandeling omvat de lokale toediening van mechanische trillingen met in de regel een frequentie van 1 MHz en een intensiteit van 0,5 tot 2 W/cm². De effectiviteit van ultrageluid werd onderzocht in een systematische review, waarin twee RCT's waren opgenomen. In één RCT (n=30) werd ultrageluid in combinatie met oefeningen of in combinatie met oefeningen en faradische baden vergeleken met oefeningen en paraffinepakkingen, waarbij er geen verschillen werden gevonden. In een andere RCT (n=50) werd ultrageluid vergeleken met placebo, waarbij een gunstig effect op de knijpkracht werd aangetoond.

Bij lasertherapie binnen de fysiotherapie gaat het om lokale non-invasieve toepassing van laag-vermogen lasers. In een systematische review werden zes RCT's geïnccludeerd die de effectiviteit van 'low-level'-lasertherapie (klasse I, II of III; golflengte 632 nm tot 1064 nm) in vergelijking met placebobehandeling of met de andere, niet-behandelde extremiteit onderzochten. In de meeste onderzoeken werd de laserbehandeling alleen op de hand toegepast en bleek daarbij een kortdurend, gunstig effect op pijn en stijfheid te hebben.

Conclusie

Er is te weinig onderzoek om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van elektrotherapie, TENS en ultrageluid bij patiënten met reumatoïde artritis.

Er is beperkt bewijs dat lasertherapie, toegepast op de hand, een gunstig effect op pijn en stijfheid heeft.

A1 Pelland 2002, Brosseau 2003, Casimiro 2002, Brosseau 2005

Overige overwegingen

In een Canadese richtlijn wordt de toepassing van TENS, ultrageluid, 'low-level'-lasertherapie aanbevolen voor mensen met reumatoïde artritis (Ottawa Panel 2004). Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op systematische reviews waarin voor TENS drie RCT's, voor ultrageluid één RCT en voor 'low-level'-lasertherapie vijf RCT's waren opgenomen. Dit waren grotendeels dezelfde RCT's als de RCT's die waren opgenomen in de eerdergenoemde systematische reviews (Pelland 2002, Brosseau 2003, Casimiro 2002, Brosseau 2005). In deze richtlijn wordt het gebruik van elektrotherapie niet aanbevolen.

In een rapport van de Gezondheidsraad wordt, gebaseerd op systematisch literatuuronderzoek, geconcludeerd dat er nagenoeg geen bewijs is voor elektrotherapie, lasertherapie en ultrageluidbehandeling in de fysiotherapie (Gezondheidsraad 1999, Bouter, 2004). Het literatuuronderzoek en de conclusies hadden betrekking op verschillende patiëntengroepen.

In het kader van het streven naar behandelvormen waarbij de patiënt een actieve rol heeft, zijn elektrotherapie (met uitzondering van TENS), ultrageluid en 'low-level'-lasertherapie geen interventies van eerste keus. In individuele gevallen kan de toepassing van TENS bij een lokaal probleem pijnvermindering geven.

Aanbeveling

Elektrotherapie, ultrageluid en 'low-level'-lasertherapie worden bij patiënten met reumatoïde artritis niet aanbevolen. In individuele gevallen kan de toepassing van TENS bij een lokaal pijnprobleem worden overwogen.

Literatuur

- Ottawa Panel. Evidence-Based Clinical Practice guidelines for electrotherapy and thermotherapy interventions in the management of rheumatoid arthritis in adults. *Phys Ther* 2004;84(11):1016-43.
- Bouter L. Onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van veelvuldig gebruikte elektrotherapie, lasertherapie en ultrageluidbehandeling in de fysiotherapie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004;144(11):502-5.
- Brosseau L, Judd MG, Marchand S, Robinson VA, Tugwell P, Wells G, et al. Transcutaneous electrical stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2: Art. No. CD004377.
- Brosseau L, Welch G, De Bie R, Gam A, Hamran K, et al. Low level laser therapy (classes I, II and III) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2005; Issue 4: CD002049.
- Casimiro L, Brosseau L, Judd M, Milne S, Robinson V, Shea B, et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 3: CD 003787.
- Gezondheidsraad. De effectiviteit van fysische therapie: elektrotherapie, lasertherapie, ultrageluidbehandeling. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999.
- Pelland L, Brosseau L, Casimiro L, Robinson VA, Tugwell P, Wells G. Electrical stimulation in the treatment of rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No. CD003687.

4.1.4 Balneotherapie

Samenvatting van de literatuur

Balneotherapie of spatherapie is het baden in warm water dat van nature mineralen bevat of waaraan deze zijn toegevoegd (Van Tubbergen 2002, Verhagen 2004). Balneotherapie wordt veelal uitgevoerd in kuuroorden en gecombineerd met andere interventies, bijvoorbeeld modderpakkingen en oefeningen. In een systematische review naar de effectiviteit van balneotherapie bij reumatoïde artritis werden zes RCT's opgenomen (Verhagen 2004). In alle RCT's werden positieve effecten van balneotherapie gerapporteerd. Echter, omdat de methodologische kwaliteit van de RCT's laag was, kan er geen conclusie over de effectiviteit van balneotherapie bij reumatoïde artritis worden getrokken. Daarnaast werden in de RCT's verschillende vormen van balneotherapie gebruikt (onder meer zwavelbaden, Dode Zeebaden, carbondioxidebaden), en werd balneotherapie in de meeste gevallen toegepast in combinatie met andere interventies, zodat geen uitspraak kan worden gedaan over de werkzame elementen van de interventie.

Conclusie

Niveau D

Er is te weinig onderzoek van voldoende methodologische kwaliteit om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van balneotherapie bij patiënten met reumatoïde artritis.

Verhagen 2004

Overige overwegingen

Balneotherapie wordt veelal toegepast in het kader van een behandelprogramma in een kuuroordsetting. Het is aannemelijk dat bij een kuurbehandeling de omgevingscomponent een positieve bijdrage levert aan het algemeen welbevinden van patiënten met reumatoïde artritis. In de praktijk blijken individuele patiënten met reumatoïde artritis baat te ondervinden van balneotherapie.

Aanbeveling

Balneotherapie kan bij patiënten bij reumatoïde artritis worden aangeraden noch afgeraden.

Literatuur

- Van Tubergen A, van der Linden S. A brief history of spa therapy. *Ann Rheum Dis* 2002;61:273-5.
- Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, Cardoso JR, de Bie RA, Boers M, de Vet HCW. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 1:CD000518.

4.1.5 Massage

Samenvatting van de literatuur

Massage kan worden gedefinieerd als de systematische manipulatie van weke delen (bijvoorbeeld huid, onderhuids bindweefsel of spieren), waarmee een therapeutisch doel wordt nagestreefd. De klassieke, Zweedse massage omvat effleurages (strijkingen), petrissages (knedingen), tapotements (kloptechnieken) en fricties (Geiringer 1990, Ernst 2004). Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken naar de effectiviteit van massage bij reumatoïde artritis. In één observationeel onderzoek werd een gunstig effect van aromatherapiemassage bij reumatoïde artritis beschreven (Brownfield 1998). Een systematische review naar de bijwerkingen van alle vormen van massage (ongeacht de aandoening) liet zien dat deze zeldzaam zijn, en vooral voorkomen bij massagetechnieken anders dan die worden gebruikt in de klassieke, Zweedse massage (Ernst 2003).

Conclusie

Niveau 4

Er is geen gerandomiseerd onderzoek verricht naar de effectiviteit van massage bij patiënten met reumatoïde artritis.

Overige overwegingen

Gezien het streven naar behandelvormen waarbij de patiënt een actieve rol heeft, is massage geen interventie van eerste keus. In de dagelijkse praktijk ondervinden individuele patiënten met reumatoïde artritis wel baat van massage.

Aanbeveling

Massage wordt in het algemeen bij patiënten bij reumatoïde artritis niet aanbevolen. Bij een specifiek probleem kan massage, kortdurend, worden toegepast.

Literatuur

- Brownfield A. Aromatherapy in arthritis: a study. *Nurs Stand* 1998;13:34-5.
- Ernst E. Musculoskeletal conditions and complementary/alternative medicine. *Best Practices Res Clin Rheumatol* 2004;18:539-56.
- Ernst E. The safety of massage therapy. *Rheumatology* 2003;42:1101-6.
- Geiringer SR, De Lateur BJ. Physiatric therapeutics. 3. Traction, manipulation, and massage. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:S264-6.

4.1.6 Schoenaanpassingen

Uitgangspunten

Schoenaanpassingen en -voorzieningen zijn bedoeld om pijnklachten van de voeten en/of enkels ten gevolge van bijvoorbeeld gewrichtsontstekingen of standsverandering te verminderen en om beschadiging van de huid te voorkomen of te verminderen.

Samenvatting van de literatuur

Artritis van de gewrichten van de voor- en middenvoet en/of de enkel komt vaak voor bij reumatoïde artritis. Pijn, zwelling, standsverandering en beschadiging van de huid kunnen het dragen van regulier confectieschoeisel bemoeilijken. Er kan in deze gevallen worden gebruikgemaakt van:

- speciaal geselecteerd schoeisel, eventueel specifiek gericht op patiënten met reumatische aandoeningen. In dit type schoeisel kunnen zooltjes of maatvoetbedden worden gedragen en kunnen orthopedische aanpassingen, zoals een afwikkelpalk om druk op de metatarsofalangeale (MTP) gewrichten te verminderen, plaatsvinden;
- semi-orthopedisch schoeisel (orthopedisch maatschoeisel type B). Dit is fabrieksmatig vervaardigd schoeisel met de mogelijkheid van het inbrengen van zooltjes, een individueel voetbed en/of schoenaanpassingen;
- orthopedisch maatschoeisel. Dit is volledig individueel vervaardigd schoeisel (orthopedisch maatschoeisel type A). Er wordt altijd een individueel voetbed met aanpassingen vervaardigd, en eventueel een aparte binnenkoker;
- verbandsschoeisel. Dit is schoeisel voor tijdelijk gebruik, dat wordt gebruikt bij wondjes of na operaties aan de voeten (Vliet Vlieland 2003).

Ten aanzien van de effectiviteit van schoenaanpassingen- en voorzieningen bij patiënten met reumatoïde artritis zijn twee systematische reviews beschikbaar (Egan 2001, Farrow 2005). Beide reviews hadden betrekking op dezelfde drie RCT's, die zijn beschreven in vier publicaties (Budiman-Mak, 1995, Conrad 1996, Fransen 1997, Chalmers 2000). In de laatst verschenen review (Farrow 2005) werd daarnaast nog één meer recente RCT geïnccludeerd (Woodburn 2002).

In twee van de RCT's werden functionele (Budiman-Mak 1995, Conrad 1996) of op maat gemaakte (Woodburn 2002) inlegzooltjes vergeleken met placebozooltjes bij patiënten met reumatoïde artritis en pijn en zwelling (Budiman-Mak 1995, Conrad 1996) of pijn en valgusdeformatie (Woodburn 2002) van de voeten. Hierbij werd in één onderzoek (Budiman-Mak 1995, Conrad 1996) geen en in het andere onderzoek (Woodburn 2002) wel een gunstig effect op pijn en functie gezien. In het eerstgenoemde onderzoek werd in de groep met functionele inlegzooltjes in vergelijking met placebozooltjes wel minder progressie van de hallux valgus gezien. In een RCT werden twee typen inlegzooltjes (zachte en semi-rigide) vergeleken met semi-orthopedisch maatschoeisel (Chalmers 2000) bij mensen met reumatoïde artritis en subluxatie van de MTP-gewrichten en voetpijn. In dit onderzoek bleek de combinatie van semi-orthopedisch maatschoeisel met inlegzooltjes een grotere vermindering van de pijn te geven dan het semi-orthopedisch maatschoeisel alleen, terwijl ten aanzien van het functioneren geen verschillen werden gezien. In de RCT waarin speciaal geselecteerd schoeisel werd vergeleken met confectieschoeisel bij mensen met reumatoïde artritis en minimaal één jaar voetpijn werden eveneens gunstige effecten op pijn aangetoond (Fransen 1997). De methodologische kwaliteit van drie van de vier onderzoeken was matig tot slecht (Fransen 1997, Chalmers 2000, Woodburn 2002). Omdat de kenmerken van de patiëntenpopulaties, de interventies en de uitkomstmaten sterk varieerden tussen de beschikbare onderzoeken, kan niet worden onderbouwd welke schoenaanpassing of -voorziening in welke fase van de ziekte of bij welk klachtenpatroon de voorkeur verdient.

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat inlegzooltjes en speciaal geselecteerd schoeisel een gunstig effect hebben op pijn bij patiënten met reumatoïde artritis en voetklachten. A1 Egan 2001, Farrow 2005
----------	--

Overige overwegingen

De indicatiestelling en het voorschrijven van schoenaanpassingen en -voorzieningen gebeuren op dit moment voornamelijk 'practice-based'. In het algemeen worden schoenaanpassingen en -voorzieningen voorgeschreven om pijn te verminderen en daarmee het functioneren te verbeteren, en niet om standsafwijkingen blijvend, ook zonder gebruik van het schoeisel of de orthese, te corrigeren of om de progressie van standsafwijkingen tegen te gaan. Bij het voorschrijven van schoenaanpassingen en -voorzieningen moet,

naast de voetproblematiek en de daaruit voortvloeiende schoentechnische eisen, rekening worden gehouden met mogelijke nadelen zoals het cosmetische aspect en het ontstaan van drukplekken wanneer het schoeisel of de orthese onvoldoende passend is. Ondanks deze nadelen is bij patiënten met reumatoïde artritis het gebruik van loophulpmiddelen die in bezit zijn (inclusief orthopedisch schoeisel) relatief hoog (85%) (Van de Esch 2003). Een goed overleg met de patiënt over diens verwachtingen, voorkeuren en wensen en het maken van duidelijke afspraken over de evaluatie en nazorg blijven desondanks zeer belangrijk.

Aanbeveling

Het voorschrijven van schoenaanpassingen en -voorzieningen dient bij patiënten met reumatoïde artritis en voetklachten te worden overwogen.

Literatuur

- Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE, Moore JW, Lertatanakul Y, Koch AE, et al. Can foot orthoses prevent hallux valgus deformity in rheumatoid arthritis? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol* 1995;1:313-21.
- Chalmers AC, Busby C, Goyert J, Porter B, Schulzer M. Metatarsalgia and rheumatoid arthritis: a randomized, single blind, sequential trial comparing 2 types of foot orthoses and supportive shoes. *J Rheumatol* 2000;27:1643-7.
- Conrad KJ, Budiman-Mak E, Roach KE, Hedeker D, Caraballada R, Burks D, et al. Impacts of foot orthoses on pain and disability in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1-7.
- Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet M, Rees S, Tugwell P, et al. Splints and orthosis for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4, CD004018.
- Farrow SJ, Kingsley GH, Scott DL. Interventions for foot disease in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2005;53:593-602.
- Fransen M, Edmons J. Off-the-shelf orthopedic footwear for people with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1997;10:250-6.
- Van de Esch M, Heijmans M, Dekker J. Factors contributing to possession and use of walking aids among persons with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49:838-42.
- Vliet Vlieland TPM. Wat is bekend over de effectiviteit van (semi)orthopedisch schoeisel en orthesen bij voetklachten bij artritis? *Reumatologen Vademecum* 2003;6(6).
- Woodburn J, Barker S, Helliwell PS. A randomized controlled trial of foot orthoses in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1377-83.

4.2 Wat is het effect van ergotherapie bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis?

Uitgangspunten

De ergotherapeutische behandeling richt zich op het verbeteren en behouden van het zelfstandig uitvoeren van de dagelijkse activiteiten en de participatie op het gebied van wonen, werken en vrije tijd. Het ergotherapieproces bestaat uit diagnostiek, behandeling en evaluatie. De studie van Helewa laat zelfs zien dat de ergotherapeutische behandeling effectief is in het bereiken van zelfstandiger functioneren (Helewa 1991). Binnen de behandeling voor patiënten met RA zijn de volgende interventies van belang:

1. Instructie in het gebruik van gewrichtsbeschermende en energiebesparende maatregelen.
2. Spalktherapie.
3. Trainen van activiteiten en advies en instructie ten aanzien van het gebruik van hulpmiddelen en aanpassingen.

Literatuur

- Helewa A, Goldsmith CH, Lee P, et al. Effects of occupational therapy home service on patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1991;337:1453-6.

4.2.1 Ergotherapeutische interventie ‘instructie in het gebruik van gewrichtsbeschermende en energiebesparende maatregelen’

Inleiding

Door de RA kan het evenwicht tussen wat een patiënt kan, wil en moet doen verstoord raken. Met behulp van leefstijladviezen, bestaande uit gewrichtsbeschermende en energiebesparende maatregelen, kan een patiënt leren zijn leven zo in te richten dat er weer een evenwicht ontstaat tussen belasting en belastbaarheid zodat hij/zij beter kan functioneren. Het doel is de patiënt handvatten te geven om keuzes te maken in zijn dagelijks leven wat betreft activiteiten die hij moet en wil doen en een minder belastende uitgangshouding voor verschillende activiteiten aanleren. Een aantal belangrijke aandachtspunten is: signaleren en interpreteren van pijn, evenwicht tussen rust en activiteit, voorkomen van langdurige belasting en houdingsadviezen. Gewrichtsbescherming heeft tot doel pijn, bewegingsbeperkingen en krachtsverlies te voorkomen. Gewrichtsbescherming kan betekenen dat de patiënt zijn dagelijkse activiteiten op een andere manier gaat uitvoeren of daarbij een hulpmiddel gaat gebruiken (Munneke 2003, Steultjens 2004).

Samenvatting van de literatuur

In de review van Steultjens et al. (2004) is het effect van de interventie ‘instructie in gewrichtsbeschermende en energiebesparende maatregelen’ als onderdeel van de totale

ergotherapiebehandeling bekeken. Deze interventie bestaat uit het verstrekken van informatie over het effect van RA op het lichaam en hoe hierin de praktijk mee kan worden omgegaan. De benadering van de patiënten is gedragsmatig. In deze review zijn vier RCT's/CCT's en vier andere onderzoeken (Hammond 1999) van voldoende methodologische kwaliteit over dit onderwerp opgenomen. Een van de geïncludeerde RCT's (Hammond 1999) heeft een hoge methodologische kwaliteit, namelijk niveau A2. De andere RCT en twee CCT's zijn van matige kwaliteit, namelijk niveau B. In het onderzoek van Hammond wordt een significante verbetering gevonden van de gewrichtsbescherming op het zelfstandig functioneren van de patiënt met langer bestaande RA. Omdat slechts één van de geïncludeerde artikelen niveau A2 heeft, is de conclusie in de review dat er beperkte mate van bewijs is dat de interventie 'instructie in gewrichtsbeschermende en energiebesparende maatregelen' leidt tot verbetering van het beter functioneren van de patiënt met RA (Steultjens 2004). In 2004 is er een vervolgonderzoek van Hammond verschenen waarin de uitkomsten van een vier jaar durende follow-up van een blinde RCT worden beschreven. In dit onderzoek wordt na vier jaar een groep van 65 patiënten die de instructie in gewrichtsbeschermende en energiebesparende maatregelen heeft gekregen, vergeleken met een groep van 69 patiënten die deze interventie niet kregen. Beide groepen hadden korter dan vijf jaar RA. De experimentele groep liet de volgende significante verschillen zien ten opzichte van de controlegroep: minder ochtendstijfheid, hogere AIMS2-ADL-scores en minder deformiteiten van de pols en hand (Hammond 2004).

De interventie 'leefstijladviezen' is een manier om patiënten op een actieve manier te laten omgaan met de RA en de gevolgen daarvan. Savelkoul et al. (2003) concluderen dat deze actieve copingstijl een positief effect heeft op de kwaliteit van leven.

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de interventie leefstijladviezen, bestaande uit gewrichtsbeschermende en energiebesparende maatregelen, een positief effect heeft op het zelfstandig functioneren van de patiënt met zowel korter als langer bestaande reumatoïde artritis.
	A2 Steultjens 2004

Overige overwegingen

Een derde van de patiënten uit de experimentele groep uit het onderzoek van Hammond (2004) gaf aan dat ze de informatievoorziening over gewrichtsbeschermende en energiebesparende maatregelen 'te vroeg' vonden. Voor een effectieve informatievoorziening over dit onderwerp is de bereidwilligheid en 'het open staan voor' van de patiënt erg belangrijk.

Aanbeveling

Het wordt aanbevolen leefstijladviezen, bestaande uit gewrichtsbeschermende en energiebesparende maatregelen op geleide van klachten, bewegingsmogelijkheden en hulpvraag van de patiënt, deel te laten uitmaken van de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis. Timing van deze interventie is van belang.

Literatuur

- Hammond A, Freeman E. The long-term outcomes from a randomised controlled trial of an educational-behavioural joint protection programme for people with rheumatoid arthritis. *Clin Rehabil* 2004;18:520-8.
- Hammond A, Lincoln N, Sutcliffe. A crossover trial evaluating an educational-behavioural joint protection programme for people with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 1999;37:19-32.
- Munneke M, Verhoef J. Paramedische zorg bij reumatische aandoeningen. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2003.
- Savelkoul M, De Witte L, Post M. Stimulating active coping in patients with rheumatic diseases: a systematic review of controlled group intervention studies. *Patient Education Counseling* 2003;50:133-43.
- Steultjens EEMJ, Bouter LLM, Dekker JJ, Kuyk MMAH, Schaardenburg DD, Van den Ende ECHM. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. No.: CD003114. DOI: 10.1002/14651865. CD003114. pub2.

4.2.2 Spalktherapie

Inleiding

Bij patiënten met RA worden hand- en vingerorthesen voorgeschreven om pijn en zwelling te verminderen, het ontstaan van deformiteiten te voorkomen of deformiteiten te corrigeren en stabiliteit in het gewricht te bewerkstelligen. Daarnaast wordt het vergroten van kracht, bewegingsuitslag en handfunctie nagestreefd. De orthesen die hiervoor worden gebruikt, zijn de rustorthese, polsorthese, ringorthese, CMC-orthese en anti-ulnaire deviatieorthese (Egan 2001, Munneke 2003). Postoperatieve orthesen zijn hier buiten beschouwing gelaten.

Doel orthesen

Rustorthese

In een actieve fase van het reumaproces kunnen pols en vingers erg pijnlijk zijn. Er kan dan een rustorthese voor 's nachts worden voorgeschreven waarin pols en hand volledig worden ondersteund. Het doel van deze orthese is pijnvermindering.

Polsorthese

Tijdens een actieve fase van het reumaproces of instabiliteit van de pols kan een rigide of elastische polsorthese worden gebruikt om de pols te immobiliseren en te ondersteunen. Deze functionele orthese reduceert de kans op overbelasting van de pols.

Ringorthese

De ringorthese (silverring) is een orthese die stabiliteit geeft aan de instabiele vingerboog van zowel duim als vingers die ontstaat door de swanneck- of boutonnièredeformiteit. Ook kan deze orthese worden gebruikt bij laterale instabiliteit. De ringorthese heeft een gewrichtsbeschermende functie en kan standsafwijkingen tegengaan. De vinger heeft meer stabiliteit en kan beter worden ingezet in het dagelijks handelen.

Anti-ulnaire deviatieorthese

Ulnaire deviatie kan leiden tot een beperkte handfunctie. Er worden twee soorten orthesen beschreven om de functie te verbeteren en de functionaliteit te vergroten. De eerste orthese is de statische nachthorthe waarbij de ulnaire drift tijdens de nacht wordt gecorrigeerd. De andere orthese is een functionele orthese waarbij de MCP-handboog wordt ondersteund zodat de ulnaire drift tijdens activiteiten zo veel mogelijk wordt tegengegaan en de hand gemakkelijker kan worden ingezet (Munneke 2003, Dapper 1995).

Samenvatting van de literatuur

Op het gebied van pols- en handorthesen zijn er in samenwerking met de Cochrane Collaboration twee reviews gepubliceerd, namelijk van Egan et al. (2001) en Steultjens et al. (2004). In de review van Egan zijn 12 artikelen opgenomen over het effect van rustorthesen en polsorthesen. De geïncludeerde onderzoeken zijn RCT's, CCT's, patiëntcontroleonderzoeken, cohortonderzoeken en vergelijkende onderzoeken. Egan concludeert dat er onvoldoende bewijs is om conclusies te trekken over het effect van orthesen op de handfunctie (pijn, handvaardigheid, kracht en mobiliteit). In één van de in de review geïncludeerde onderzoeken kwam naar voren dat patiënten het dragen van een rustspalk prefereerden boven het niet-dragen van de spalk.

In de review van Steultjens (2004) is het effect van de orthesebehandeling als onderdeel van de totale ergotherapiebehandeling bekeken. In dit review zijn 16 artikelen opgenomen over het effect van rustorthese, functionele polsorthese en drie verschillende orthesen om deformiteiten tegen te gaan. Steultjens heeft naast dezelfde onderzoeken als Egan een aantal andere niet-vergelijkende onderzoeken van voldoende methodologische kwaliteit opgenomen. De reden hiervoor is dat er binnen de ergotherapie nog weinig 'controlled trials' zijn uitgevoerd en dat onderzoeken met een ander design wel een onderdeel zijn van de huidige 'body of knowledge'. Uit de review van Steultjens (2004) komt naar voren dat er aanwijzingen zijn dat bij gebruik van orthesen de pijn, zowel op de korte als de langere termijn, afneemt. Er zijn aanwijzingen voor toename van knijpkracht direct na aanmeten van een orthese. Een andere bevinding is dat orthesegebruik een negatief effect lijkt te hebben op de handvaardigheid.

Veehof (2008) heeft zowel onderzoek gedaan naar de determinanten voor het dragen van polsspalken als naar de effecten bij cliënten met RA. Het al dan niet dragen van een polsspalk is een bewuste keuze van de cliënt, die wordt gebaseerd op de ervaren voor- en nadelen. De therapietrouwbevorderende maatregelen die uit het determinantenonderzoek naar voren zijn gekomen zijn gebruikt in het interventieonderzoek (RCT).

Dit onderzoek bij 33 RA-patiënten laat zien dat het dragen van een polsspalk gedurende vier weken een effectieve maatregel is om de pijnklachten in de pols te verminderen. Er werden geen verschillen gevonden tussen de groepen op handkracht en functionele mogelijkheden (Veehof, 2008). Adams (2008) heeft een RCT uitgevoerd naar de effecten van rustspalken bij 120 RA-patiënten. De conclusie uit dit onderzoek is dat het dragen van rustspalken 's nachts geen effecten heeft op knijpkracht, deformiteiten, handfunctie en pijn. De controlegroep die alleen ergotherapie kreeg, had zelfs iets betere uitkomsten dan de interventiegroep.

Voor de ringorthese en de anti-ulnaire deviatieorthese zijn onderzoeken gevonden van niveau B en C. Deze onderzoeken zijn wel meegenomen, omdat het de enige onderzoeken zijn die kijken naar het effect van deze orthesen.

Zijlstra et al. (2004) gaan in op het effect van ringorthesen op de handvaardigheid van patiënten met RA. In dit onderzoek zijn 17 patiënten geïncludeerd en 72 ringorthesen verstrekt. Sommige patiënten hadden diverse orthesen per hand of beide handen. Ook de deformiteiten waarvoor de orthesen werden gebruikt, waren verschillend. Er was geen controlegroep. Geconcludeerd werd dat het gebruik van ringorthesen zelfs bij vergevorderde deformiteiten de handvaardigheid van patiënten kunnen verbeteren. Het advies is om in een vroeg stadium te beginnen, zodat het ontstaan van deformiteiten zo mogelijk wordt tegengegaan. Ringorthesen worden in dit artikel beschreven als een simpel, non-invasief en relatieve goedkoop alternatief voor handchirurgie (Zijlstra 2004).

Rennie (1996) beschrijft in een onderzoek het effect van de 'metacarpophalangeal ulnar deviation orthosis'. Deze functionele orthese werd aangemeten bij 27 handen van 26 patiënten in een 'pre-post'-design. De mate van ulnaire deviatie werd vastgesteld door middel van een röntgenfoto. Uit dit onderzoek komt naar voren dat de ulnaire deviatie door middel van de 'metacarpophalangeal ulnar deviation orthosis' passief in de middelvinger, ringvinger en pink wordt gecorrigeerd en dat sprake lijkt te zijn van correctie van de subluxatie van de MCP-gewrichten. Verder wordt geconcludeerd dat deze spalk door patiënten niet als vervelend wordt ervaren. Uit onderzoek is tot op heden nog niet aangetoond dat door het dragen van de statische nachthorthe ulnaire deviatie wordt tegengegaan of dat de spalk een preventieve werking zou hebben op het ontstaan van ulnaire deviatie (Rennie 1996).

Conclusies

Niveau 2	De uitkomsten van de beschikbare literatuur ten aanzien van het effect van rustorthesen en polsorthesen op de handfunctie bij patiënten met reumatoïde artritis komen niet overeen. Een review geeft aan dat er onvoldoende bewijs is om conclusies te trekken (Egan 2001). Uit een andere review komt echter naar voren dat er aanwijzingen zijn dat bij gebruik van orthesen de pijn, zowel op de korte als de langere termijn, afneemt en de knijpkracht direct toeneemt (Steultjens 2004). Op basis van recent onderzoek is te concluderen dat polsspalken een positieve bijdrage leveren aan het verminderen van pijn in dat gewricht (Veehof, 2008). Voor rustspalken toont een recente RCT aan dat er geen voordeel gehaald wordt uit het 's nachts dragen van rustspalken (Adams, 2008) <i>Egan 2001, Steultjens 2004, Veehof 2008, Adams 2008</i>
Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat ringorthesen een positief effect hebben op de handvaardigheid en bij patiënten met langer bestaande reumatoïde artritis en dat hier in een vroege fase mee zou moeten worden begonnen. <i>Zijlstra 2004</i>
Niveau 4	Deskundigen zijn van mening dat het dragen van een functionele anti-ulnaire deviatieorthese tijdens dagelijkse activiteiten een positief effect heeft op de ulnaire deviatie van de middelvinger, ringvinger en pink. Tevens lijkt sprake te zijn van correctie van de subluxatie van de MCP-gewrichten. <i>Rennie 1996 (expert opinion)</i>

Overige overwegingen

Als een orthese wordt aangelegd ter preventie van deformiteiten, moet eerst worden gekeken of sprake is van een musculaire disbalans. Deze disbalans kan het ontstaan van deformiteiten in de hand werken, waardoor de correctie door middel van de orthese alleen effect heeft wanneer de orthese wordt gedragen. Eventuele therapie zal dan, indien mogelijk, gericht kunnen zijn op het veranderen van de spierbalans (Munneke 2004).

Stabilisering van een gewricht geeft een grotere belasting op de aangrenzende gewrichten en gebruik van meer proximaal gelegen spieren. Overbelasting van deze gewrichten en spieren is een belangrijk punt van aandacht tijdens de therapie (Munneke 2004).

Aanbevelingen

- Polsspalken zijn een belangrijk therapeutisch middel om pijnklachten in een acute fase van het ziekteproces te verminderen. Bij polsklachten ten gevolge van reumatoïde artritis kunnen patiënten baat hebben van een elastische dan wel rigide polsbrace ter ondersteuning van dagelijkse activiteiten.
- Bij instabiele vingergewrichten dan wel deformiteiten van de vingers kan de advisering van ringorthesen worden overwogen.
- Bij (beginnende) ulnaire deviatie kan worden overwogen een functionele anti-ulnaire deviatieorthese tijdens dagelijkse activiteiten uit te proberen.
- Het aanmeten van orthesen dient te gebeuren door ervaren therapeuten en/of instrumentmakers. Bij het aanmeten van de orthesen moet er aandacht zijn voor musculaire disbalans en mogelijke overbelasting van aangrenzende gewrichten en meer proximaal gelegen spieren.
- Patiënten die een orthese krijgen aangemeten, moeten gemotiveerd zijn deze te dragen. Ook moet de patiënt worden geattendeerd op het feit dat niet kan worden gegarandeerd dat alle activiteiten met een orthese probleemloos kunnen worden uitgevoerd. Patiënten die een orthese krijgen aangemeten, moeten goede instructies krijgen voor oefeningen ter behoud van mobiliteit en spierkracht.

Literatuur

- Dapper MML, Dooren AMJJ, Höppener MGWC. Revalidatie van hand en pols bij reumatoïde arthritis. Ned Tijdschr Ergother 1995;23:125-31.
- Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet M, Rees S, Tugwell P, et al. Splints and orthosis for treating rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD004018. DOI: 10.1002/14651858.CD004018.
- Munneke M, Verhoef J. Paramedische zorg bij reumatische aandoeningen. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2003.
- Rennie HJ. Evaluation of the effectiveness of a metacarpophalangeal ulnar deviation orthosis. J Hand Ther 1996;37:1-7.
- Steultjens EEMJ, Bouter LLM, Dekker JJ, Kuyk MMAH, Schaardenburg DD, Van den Ende ECHM. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. No.: CD003114. DOI: 10.1002/14651865. CD003114. pub2.
- Veehof M. Measuring treatment response in rheumatoid arthritis. Dissertation. Universiteit Twente 2008.
- Zijlstra TR, Heijnsdijk-Rouwenhorst L, Rasker JJ. Silver ring improve dexterity in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2004;6:947-51.

4.2.3 Trainen van activiteiten en advies en instructie ten aanzien van het gebruik van hulpmiddelen en aanpassingen

Inleiding

Functionieverlies ten gevolge van de RA kan beperkingen opleveren op het gebied van activiteiten en participatie en afhankelijkheid van anderen veroorzaken. Dit kan gevolgen hebben voor de ervaren kwaliteit van leven (Katz 1995, Munneke 2003). Wanneer bepaalde handelingen moeilijk gaan of niet meer mogelijk zijn, kan samen met de ergotherapeut worden gekeken naar het trainen van activiteiten of het anders uitvoeren van activiteiten. Ook kunnen hulpmiddelen een oplossing bieden. Door het anders handelen en/of het gebruik van hulpmiddelen kunnen pijnlijke handelingen worden verminderd en zijn patiënten beter in staat zelfstandig activiteiten uit het dagelijkse leven uit te voeren. De rol van de ergotherapeut bestaat uit het maken van een goede analyse, het geven van voorlichting over andere manieren van handelen en/of relevante hulpmiddelen, ondersteuning bij de aanschaf en het geven van training in het gebruik van het hulpmiddel (Munneke 2003, Kinébanian 1998).

Samenvatting van de literatuur

In de Cochrane-review van Steultjens (2004) zijn twee artikelen opgenomen over het onderwerp hulpmiddelen: een CCT van onvoldoende methodologische kwaliteit en een niet-vergelijkend onderzoek van voldoende methodologische kwaliteit. Op basis hiervan wordt geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van deze interventies. Er zijn geen onderzoeken gevonden over de interventie 'trainen van activiteiten' (Steultjens 2004). Veehof (2008) heeft de determinanten voor hulpmiddelen bezit onderzocht. Zij concludeert dat vooral de mate van beperkingen in het fysiek functioneren en de mogelijkheden tot aanvraag en vergoeding van hulpmiddelen bepalend is. Daarnaast heeft Veehof (2008) onderzocht wat de relatie is tussen het hebben van hulpmiddelen en psychisch welbevinden. Zij vond tussen beide een positief verband. Het hebben van hulpmiddelen draagt voor cliënten met RA bij aan het psychisch welbevinden.

Conclusies

Niveau 1	Op basis van de beschikbare literatuur is het niet mogelijk een conclusie te trekken over het effect van de interventies 'trainen van activiteiten' bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis.
Niveau 3	Ten aanzien van het 'adviseren van hulpmiddelen' is het aannemelijk dat bij verminderd fysiek functioneren het tot beschikking hebben van hulpmiddelen het psychisch welbevinden van de RA-cliënt vergroot.

Overige overwegingen

In het onderzoek van Katz komt naar voren dat patiënten met RA problemen tegenkomen in de volgende domeinen: werk, verzorging, vrije tijd en sociale activiteiten. Activiteiten die door de patiënt als waardevol worden bestempeld, kunnen niet meer of beperkt worden uitgevoerd, waardoor zowel psychologische als sociale problemen kunnen ontstaan (Katz 1995).

In de praktijk worden de interventies 'trainen van activiteiten' en 'adviseren van hulpmiddelen' regelmatig toegepast om pijnlijke handelingen te verminderen en de patiënt beter in staat te stellen zelfstandig activiteiten uit het dagelijkse leven uit te voeren waarbij veelal gewrichtsbeschermende maatregelen worden gebruikt.

Aanbeveling

Op geleide van de hulpvraag van de patiënt kunnen de interventies 'trainen van activiteiten' en 'advies en instructie ten aanzien van het gebruik van hulpmiddelen en aanpassingen' deel uitmaken van de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis.

Literatuur

- Katz PP. The impact of rheumatoid arthritis on life activities. *Arthritis Care Res* 1995;8(4):272-8.
- Kinébanian A, Thomas C. Grondslagen van de ergotherapie. Maarssen: Elsevier/De Tijdstroom, 1998.
- Munneke M, Verhoef J. Paramedische zorg bij reumatische aandoeningen. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, 2003.
- Steultjens EEMJ, Bouter LLM, Dekker JJ, Kuyk MMAH, Schaardenburg DD, Van den Ende ECHM. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. No.: CD003114. DOI: 10.1002/14651865. CD003114. pub2.
- Veehof M. Measuring treatment response in rheumatoid arthritis. Dissertation. Universiteit Twente 2008.

4.3 Wat is de rol van de psycholoog of andere psychosociale hulpverleners bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis?

Inleiding

In de populatie van patiënten met RA wordt een verhoogde mate van psychische beperkingen (waaronder angst en depressieve gevoelens) gevonden in vergelijking met de gezonde populatie. Uit onderzoek is bekend dat circa een derde van de patiënten met RA in meer of mindere mate psychische beperkingen ervaren die tevens gepaard gaan met problematisch ziektegedrag (bijvoorbeeld gebrek aan zelfmanagement, therapieontrouw) (Dickens 2002, Evers 2002, Young 1992). Deze beperkingen en ziektegedrag zijn wederom een risicofactor voor het lichamelijk en psychisch functioneren van de patiënt op de lange termijn. Bij mensen met RA zijn deze beperkingen veelal een reactie op het hebben van een chronische lichamelijke aandoening en kunnen daarmee worden onderscheiden van ziektebeelden als depressie en angststoornis zoals beschreven in de psychiatrische DSM-categorieën.

Psychosociale interventies, gericht op de psychische beperkingen en hiermee gepaard gaande gedragsfactoren, kunnen bijdragen tot een betere kwaliteit van leven bij mensen met RA en een verbetering van het lichamelijke en psychosociaal functioneren op de lange termijn.

Samenvatting van de literatuur

De psychosociale begeleiding en behandeling van mensen met RA vraagt om een stapsgewijze aanpak, afhankelijk van de mate van psychische beperkingen en hiermee gepaard gaande gedragsfactoren. Er worden twee hoofdcategorieën onderscheiden van psychosociale begeleiding en behandeling: educatie en kortdurende psychotherapie.

1. Educatie is het opzettelijk en doelgericht scheppen van voorwaarden en organiseren van activiteiten en leerprocessen gedurende enige tijd met het oog op het vermeerderen van kennis, het vergroten van inzicht, het verbeteren van meningen en opinies. Een veelgehanterde definitie van patiënteducatie in RA is de definitie van Lorig (1992): "Any set of planned educational activities designed to improve patients health behaviours and/or health status".
2. Psychotherapie is het op wetenschappelijk verantwoorde wijze behandelen van patiënten door een deskundige die daartoe is opgeleid, in die zin dat zij hulp behoeven voor psychische moeilijkheden, conflicten of stoornissen. Men spreekt van relatief kortdurende psychotherapie als de behandeling uit 10-25 contacten bestaat, een contactduur heeft van 45 minuten en plaatsvindt in een periode van drie tot negen maanden (Gezondheidsraad, 2001). De meest effectieve methode van kortdurende psychotherapie is cognitieve gedragtherapie. Cognitieve gedragtherapie kenmerkt zich door 'evidence-based' en relatief kortdurende, klacht- en doelgerichte behandelingen, gericht op het optimaal omgaan met de beperkingen.

Ad 1: Educatie is een noodzakelijk voorwaarde voor een effectieve behandeling en wordt ook als zodanig door de wetgever verplicht gesteld. De patiënt moet op de hoogte zijn van de ziekte en de gevolgen van de ziekte, evenals van de mogelijkheden om de ziekte en de gevolgen daarvan te behandelen. Elke patiënt met RA moet daarom toegang hebben tot educatie. De inhoud van de educatie moet zijn gebaseerd op resultaten van gedragswetenschappelijk onderzoek, zodat een effectieve manier van voorlichting kan worden gegarandeerd. De uitvoering is niet noodzakelijkerwijs voorbehouden aan een discipline.

Ad 2: Psychotherapie veronderstelt de aanwezigheid van psychische beperkingen en is daarmee niet voor elke patiënt met RA noodzakelijk. Daarnaast is de psychotherapeutische behandeling voorbehouden aan specialisten die daarvoor opgeleid zijn. De psychotherapeutische interventie is bij uitstek het domein van de daartoe opgeleide psychotherapeut.

Alhoewel educatie tot doel heeft de kwaliteit van leven te verbeteren, gezondheidsgedrag te bevorderen en ziektegedrag te verminderen, blijkt educatie op zich vaak onvoldoende om deze factoren te veranderen (Riemsma 2003, Kraaimaat 1995). Cognitieve-gedragstherapeutische technieken blijken wel succesvol in het veranderen van gedrag

en psychische beperkingen (Astin 2002, Dixon 2007, Evers 2002, Riemsma 2003). In de literatuur wordt echter niet altijd een onderscheid gemaakt tussen de verschillende vormen van interventies. Ook in de praktijk blijkt het niet altijd mogelijk een eenduidig onderscheid te maken tussen educatie en psychotherapie.

Er zijn verschillende meta-analyses beschreven over de effecten van psychosociale interventies bij RA (Astin 2002, Riemsma 2003, Dixon 2007). Deze reviews bestrijken het brede scala van interventies variërend van educatie tot cognitieve gedragstherapie. Gebaseerd op de resultaten van deze meta-analysen kan worden geconcludeerd dat psychosociale interventies die gericht zijn op gedragsverandering (bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie) een aanvullend effect kunnen hebben op de lichamelijke en psychische beperkingen naast de reguliere behandeling ('usual care'). Uit de sensitiviteitsanalyses blijkt ook dat interventies die uitsluitend bestaan uit educatie onvoldoende effectief zijn voor het verbeteren van het lichamenlijk en psychisch functioneren. Patiënten geven wel aan meer kennis te hebben en beter met de aandoening te kunnen omgaan na het krijgen van voorlichting (Riemsma 2003, Kraaimaat 1995). Cognitieve-gedragstherapeutische interventies die gebruikmaken van cognitieve-gedragstherapeutische technieken blijken daarentegen wel effectief voor het verbeteren van het lichamenlijk en psychisch functioneren. Selectie van patiënten op risicofactoren lijkt tevens een toegevoegde waarde te hebben op de resultaten en de effecten op de langere termijn (Evers 2002).

Conclusies

Niveau 1	Educatie is effectief voor kennistoename en een verbetering van de manier van omgaan met de aandoening. Educatie is echter niet effectiever dan 'usual care' in het veranderen van problematisch ziektegedrag of het verminderen van psychische en lichamelijke beperkingen bij patiënten met RA. <i>Cochrane-review, 2002</i>
Niveau 1	Cognitieve-gedragstherapeutische interventies zijn effectief in het verbeteren van het lichamenlijk en psychologisch functioneren bij patiënten met RA en het veranderen van ziektegedrag. Screening en selectie van patiënten op basis van risicofactoren lijkt de effectiviteit van cognitieve-gedragstherapeutische behandelingen te vergroten. <i>Astin, 2002</i>

Overige overwegingen

Alternatieve en complementaire therapieën zijn over het algemeen nog weinig onderzocht.

Aanbeveling(en)

- Structurele educatie gebaseerd op wetenschappelijke principes wordt aanbevolen aan alle mensen met RA.
- Een regelmatige screening ten aanzien van psychologische beperkingen is gewenst.
- Volgens het stapsgewijze model van een op risicoprofielen gebaseerde behandeling ('stepped care') kan worden geadviseerd om enkel patiënten met een verhoogde mate van psychologische beperkingen een door een deskundige psycholoog gesuperviseerd psychotherapeutische interventie aan te bieden (bij voorkeur cognitieve gedragstherapie) gericht op het verminderen van deze psychologische beperkingen en veranderen van problematische gedragsfactoren.

Literatuur

- Astin JA, Beckner W, Soeken K, et al. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthr Rheum* 2002;47:291-3.
- Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 2002;64:52-60.
- Dixon KE, Keefe FJ, Scipio CD, et al. Psychological interventions for arthritis pain management in adults: a meta-analysis. *Health Psychol* 2007;26:241-50.
- Evers AW, Kraaijmaat FW, van Riel PL, de Jong AJ. Tailored cognitive-behavioral therapy in early rheumatoid arthritis for patients at risk: a randomized controlled trial. *Pain* 2002;100:141-53.
- Gezondheidsraad: Doelmatigheid van langdurige psychotherapie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/08.
- Kraaijmaat FW, Brons MR, Geenen R, Bijlsma JWJ. The effect of cognitive behavior therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Beh Res Ther* 1995;33:487-95.
- Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education programmes for adults. *Cochrane database Syst Rev* 2002; 3: CD003688.
- Young LD. Psychological factors in rheumatoid arthritis. *J Cons Clin Psychol* 1992;60:619-27.

4.4 Wat is de rol van alternatieve geneeswijzen en complementaire medicamenteuze strategieën bij reumatoïde artritis?

Inleiding

Patiënten met RA maken naast de reguliere therapie regelmatig gebruik van alternatieve en complementaire therapieën. In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van de wetenschappelijke onderbouwing van deze therapieën. Alternatieve en complementaire therapieën waarover geen literatuur bekend is, worden niet beschreven. Van de volgende therapieën zijn in de literatuur gegevens beschikbaar: acupunctuur, Tai Chi, Ayurvedische kruiden, homeopathie, Rheumajecta en Vasolastine en kruidentherapie. Zij worden in deze volgorde besproken.

Samenvatting van de literatuur

Acupunctuur

In een Cochrane-review van 2002 en een update in 2005 worden van de acht gevonden onderzoeken twee onderzoeken geïnccludeerd van matige kwaliteit. In het onderzoek van David (1999) zijn 56 patiënten geïnccludeerd. Het betreft een cross-over placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van 'single-point'-acupunctuur op ziekteactiviteitsparameters bij RA. Er was geen effect van de vijfwekelijks behandeling met acupunctuur in vergelijking met de placebobehandeling. In het tweede onderzoek (Mann 1974) wordt elektroacupunctuur toegepast. Twintig patiënten werden gerandomiseerd voor acupunctuurbehandeling (drie naalden bij de knie) of een placebobehandeling (drie naalden, maar op verkeerde plaats), gedurende 15 minuten. Het resultaat werd weergegeven als een afname van de pijn op een schaal van 0 tot 4, waarbij uitgangswaarden over pijnscores ontbreken en een absolute afname niet kan worden berekend. Er trad een significante reductie van pijn op in de behandelde groep 24 uur na behandeling (afname pijn 66%) en na vier maanden (5,1% afname). Gezien de patiëntenaantallen en de methodologische kwaliteit concluderen de auteurs dat er op dit moment onvoldoende aanwijzingen zijn om acupunctuur aan te raden als manier om pijn te reduceren. Er zijn geen effecten op ziekteactiviteitsparameters.

Tai Chi

In een Cochrane-review van 2005 wordt het effect van Tai Chi bij RA beschreven. Tai Chi is een van herkomst Chinese vorm van oefentherapie, waarbij geleidelijke bewegingen worden gemaakt, zowel isometrisch als isotonisch, terwijl een goede houding wordt aangehouden. Een klinisch belangrijk effect werd gedefinieerd als een verandering van in ieder geval 15%. Vier gecontroleerde klinische onderzoeken werden geïnccludeerd, met in totaal 206 patiënten. De methodologische kwaliteit van de onderzoeken werd beoordeeld als 0 en 1 op een schaal van 0 tot 5, waarbij 0 de slechtste score aangeeft. Er was geen significant effect van Tai Chi op ziekteactiviteit en functioneren. The 'range of motion' van plantaire flexie van de enkel en flexie van onderste extremiteit (heup/knie/enkel dorsaal) was significant verbeterd in de Tai Chi-groep. Een klinisch onderzoek meldde een significante verbetering in het door de patiënt gerapporteerde plezier in het bewegen/oefenen. Er waren geen belangrijke bijwerkingen van de oefentherapie en geen nadelige effecten op de ziekteactiviteit.

Ayurvedische therapie

Ayurvedische therapie is een klassieke Hindoe-medische traditie, die al meer dan twee millennia wordt toegepast. Het betreft complexe mengsels van diverse planten. In een systematische review van Park (2005) worden gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken geïnccludeerd. Van de 33 artikelen voldeden er zeven aan de inclusiecriteria. Van deze zeven waren er drie placebogecontroleerd; de andere vergeleken verschillende Ayurvedische therapieën. De kwaliteit van de verschillende onderzoeken was slecht, met als uitzondering het onderzoek van Chopra et al. Hierin werden 182 RA-patiënten met actieve ziekte gerandomiseerd voor Ayurvedische medicatie en placebo. De Ayurvedische formule bestond uit extracten van *Withania somnifera*, *Boswellia serrata*, *Zingiber officinale*

en *Circuma longa*. 165 patiënten voltooiden het onderzoek, en na 16 weken behandeling was er geen verschil in de primaire uitkomstmaat van 20 en 50% klinische verbetering. Wel was er een effect op het Hb-gehalte en de reumafactortiter. Als bijwerkingen werden milde gastro-intestinale klachten en hoofdpijn beschreven. In de andere onderzoeken waren de uitkomstmaten slecht gedefinieerd en gerapporteerd, de data incompleet, en werden bijwerkingen niet gemeld.

Al met al laten de onderzoeken geen duidelijk positief effect zien van Ayurvedische therapie bij RA.

Homeopathie

Na 1990 zijn er twee RCT's van slechte kwaliteit verschenen naar het effect van homeopathie bij actieve RA. In een onderzoek van Andrade (1991) werden 44 RA-patiënten geïnccludeerd en gedurende zes maanden behandeld met homeopathische therapie of een placebopreparaat. DMARD-gebruik in de drie maanden voor aanvang van het onderzoek was een exclusie criterium, NSAID's en een lage dosis prednison waren wel toegestaan en mochten gedurende het onderzoek worden veranderd. Er waren geen duidelijke 'baseline'-verschillen, hoewel de homeopathiegroep een iets slechtere uitgangssituatie had. Evaluaties vonden driemaandelijks plaats door een geblindeerde observeerder. Inter- en intragroepverschillen werden geanalyseerd door een 'completers'-analyse. In totaal vielen elf patiënten uit, zes in de homeopathiegroep. Van de negen klinische en laboratoriumparameters trad er een verbetering op bij vier in de homeopathiegroep en drie in de placebogroep. In beide groepen was er een afname van prednisolon- en NSAID-gebruik. Een belangrijke uitkomst, namelijk de intergroepanalyse, wordt niet weergegeven. Er is geen significant verschil tussen de groepen in de beoordeling van het effect door de arts. Al met al betreft het een klein onderzoek, met een kwart uitval en geen goede analyse van het verschil in effect tussen de groepen.

In het onderzoek van Fisher (2001) zijn 112 patiënten geïnccludeerd in een placebo-gecontroleerde cross-over studie, met een follow-up van zes maanden. De 'baseline'-kenmerken en de vergelijkbaarheid van de twee groepen wordt niet weergegeven. Er is 50% uitval, met een onduidelijke verdeling over de groepen. Er werd een 'completers'-analyse verricht, met onvoldoende informatie over de manier van analyseren. De auteurs laten zien dat er geen verschil is in effect op de Ritchie Arthritis Index (RAI), BSE en ochtendstijfheid. De pijnscore is in de placebogroep meer verbeterd dan in de homeopathiegroep ($p < 0,032$).

Beide onderzoeken laten geen effect zien van homeopathie op RA, maar de kwaliteit van deze onderzoeken is zo slecht dat er niet duidelijk een conclusie kan worden getrokken.

Rheumajecta en Vasolastine

Rheumajecta en Vasolastine zijn 'enzymatische' preparaten waarvan een gunstig effect op collageen werd verondersteld. Er is één placebo-gecontroleerd onderzoek bij RA van goede kwaliteit (Jacobs 1991). Er werden 34 patiënten met actieve RA geïnccludeerd. Zij werden behandeld volgens een gemodificeerd cross-over design. Dit hield in dat patiënten na drie maanden behandeling bij onvoldoende effect konden overstappen naar

de andere behandelingsarm. Uitkomsten waren de RAI, knijpkracht, Dutch Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS), pijn, ochtendstijfheid en laboratoriumparameters. Bij 'baseline' waren de groepen vergelijkbaar met een gemiddelde leeftijd en ziekte-duur van 61 en 19 jaar. Het gebruik van DMARD's werd gestaakt, en dat van NSAID's en een lage dosis prednison werd stabiel gehouden. Na drie maanden besloten bijna alle patiënten over te stappen naar de volgende behandelarm vanwege het ontbreken van effectiviteit. Na drie maanden was er geen significant verschil tussen de behandelgroepen wat betreft effectiviteit. Na zes maanden, na cross-over, was er alleen een klein verschil in knijpkracht in het voordeel van de groep die Rheumajecta/Vasolastine gebruikte, en een klein verschil in BSE in het voordeel van de placebogroep. Er was geen klinisch belangrijk verschil in de groepen, en de therapie wordt door de auteurs dan ook niet geadviseerd. Inmiddels is het preparaat van de markt gehaald.

Kruidentherapie

In een Cochrane-review uit 2000 werd het effect van kruidentherapie bij RA bestudeerd. Placebogecontroleerde onderzoeken met één kruidentherapie (geen combinaties) werden geïnccludeerd. Kruidentherapie werd gedefinieerd als zijnde een 'extract uit de hele plant' (heleplantextract), maar geen homeopathie, aromatherapie of een preparaat van synthetische oorsprong, of alleen onderdelen van planten bevattend. Onderzoeken met klinische uitkomstmaten werden bestudeerd. Laboratoriumparameters werden niet meegenomen in de beoordeling. Van de 48 artikelen voldeden er 11 aan de inclusiecriteria. Negen hadden een parallel design, twee een gekruist design. De data tot het punt van kruising werden meegenomen. Zeven van de onderzoeken bestudeerden gammalinoleenzuur (GLA) in verschillende doseringen bij 286 RA-patiënten. Bronnen van GLA waren 'pimrose oil' (teunisbloemolie), 'black currant seed oil' (zwarte bessen) en 'borage seed oil' (komkommerkruid). Voor de placebogroep werd olijfolie, zonnebloemolie, vloeibaar paraffine, katoenzaadolie of sojaboonolie gebruikt. De overige onderzoeken bestudeerden 'feverfew' (moederkruid) bij 41 patiënten, '*Tripterygium wilfordii* hook F' bij 70 patiënten, topicaal capsäcine bij 31 patiënten, en Reumalex (wilgenbast bevattend) bij 20 RA-patiënten en 52 artrosepatiënten. De kwaliteit van de onderzoeken was matig tot voldoende. In deze laatste vier onderzoeken wordt een significante verbetering gevonden met *Tripterygium* en capsäcine, een kleine verbetering met Reumalex en geen effect van moederkruid. Het betreft echter enkele onderzoeken en is daarom onvoldoende om een goede conclusie te trekken. In de met *Tripterygium* behandelde groep werden overigens wel enkele ernstige bijwerkingen gezien, die verantwoordelijk waren voor vier uitvallers. Bij een patiënt die een overdosis had genomen, ontstonden een aplastische anemie en koorts.

De resultaten met GLA zijn niet in alle onderzoeken hetzelfde. Zowel subjectieve als objectieve maten laten verbetering zien (pijn, gewrichtszwelling en ochtendstijfheid) en dan vooral bij de hogere doseringen die langere tijd zijn gebruikt (1,4-2,8 g/dag, meer dan 24 weken). In de lagere doseringen werd olijfolie als placebo gebruikt. Er zijn geluiden dat olijfolie ook een therapeutisch effect heeft, wat mogelijk het ontbreken van effectiviteit in deze onderzoeken verklaart. Al met al is er nog geen zekere conclusie te trekken over het effect van GLA.

In de systematische review van Soeken (2003) werden voor een groot deel dezelfde onderzoeken geïnccludeerd als in de Cochrane-review. De conclusies wat betreft GLA zijn dan ook dezelfde.

Na 1998 zijn er nog enkele RCTs verschenen. Mur et al. (2002) beschrijven een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van 'cat's claw' (*Uncaria tomentosa* (UT), afkomstig uit het regenwoud van Peru) bij RA. Veertig patiënten werden geïnccludeerd, met stabiel HCQ- of SSZ-gebruik en actieve ziekte. Gedurende 24 weken werden patiënten behandeld met 20 mg UT-capsules driemaal daags of placebo. Bij 'baseline' waren de groepen vergelijkbaar, met uitzondering van een hogere CRP in de placebogroep. Na 24 weken was de afname in het aantal pijnlijke gewrichten groter in de UT-groep (53,2% versus 24,1%, $p=0,044$). Bij de andere uitkomstvariabelen werden geen verschillen gevonden.

Cibere et al. (2003) beschrijven een gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerd onderzoek naar topicaal toegepast *Tripterygium wilfordii* bij RA. Ze hebben een post-hocanalyse gedaan van een onderzoek dat eerder in het Chinees was gepubliceerd. Het betreft een zes weken durend onderzoek bij 61 RA-patiënten met actieve ziekte (= drie pijnlijke en gezwollen gewrichten) ondanks methotrexaat, auranofin en/of NSAID's. Het topicale *Tripterygium* of placebo werd vijf- tot zesmaal daags op de aangedane gewrichten gesmeerd. De primaire uitkomstmaat was een gemodificeerde ACR20-respons. Bij 'baseline' waren de groepen niet helemaal gelijk. Informatie over DMARD- en NSAID-gebruik werd niet gegeven. Er was een significant verschil in de ACR20-respons in het voordeel van *Tripterygium* (58% versus 20%). Ook de secundaire uitkomstmaten laten een gunstig effect zien van *Tripterygium*.

Voeding en voedingssupplementen

Er zijn veel onderzoeken gedaan naar voeding en diëten en het toevoegen van supplementen aan de voeding. Het merendeel van de onderzoeken zijn van korte duur of bij een kleine groep patiënten gedaan. Qua diëten is met name onderzoek gevonden naar het mediterrane dieet en vegetarisch dieet. Visolie is als supplement het meest onderzocht.

Visolie: Er is een review naar de rol van visolie in de behandeling van RA (Cleland 2003). In diverse studies zijn anti-inflammatoire effecten en vermindering van NSAID-gebruik aangetoond bij hoge doses visolie (tussen 2,6 gr en 7,1 gr per dag) met name bij RA-patiënten met een lange ziekteduur (>10 jaar). Dit komt neer op ongeveer acht capsules per dag. Visolie kan ook als drank worden ingenomen, maar geeft langdurig een vieze smaak en soms oprispingen. Dit zou kunnen worden voorkomen door na de inname direct sap te drinken en 10 minuten op de linkerzij te gaan liggen. Visolie wordt niet vergoed vanuit het geneesmiddelenvergoedingensysteem en is niet te patenteren. Deze zaken vormen een probleem voor implementatie in de praktijk.

Voeding en diëten: Het merendeel van de studies opgenomen in een review van Rennie et al (Rennie 2003), naar diëten wordt beschreven als 'poor'. Het advies van de schrijvers is voorlopig te focussen op de slechte voedingstoestand van RA-patiënten en adviezen qua

dieet te baseren op dieetadviezen voor de algemene bevolking. Dit betekent een uitgebalanceerd dieet, rijk aan antioxidanten, voldoende ijzerinname, calcium en vitamine-D en -B, waarbij aandacht voor en mogelijk extra inname van omega-3-vetzuren (visolie) zinvol kan zijn.

Ook uit een review van Stamp et al (Stamp 2005) blijkt dat het belangrijkste effect van diëten is dat het voor patiënten het gevoel geeft iets zelf te kunnen doen aan de ziekte. Ook in deze studie werd gevonden dat met name de visolie enig effect zouden kunnen hebben. In individuele gevallen meldden patiënten ook baat te hebben bij andere diëten, zoals vasten, vegetarisch dieet of een eliminatiedieet. Veel diëten bleken echter onpraktisch of moeilijk vol te houden op de lange termijn.

Andere, meest observationele studies naar het ('creterian') mediterrane dieet (rijk aan omega-3-vetzuren) en vegetarische dieet tonen slechts bij een klein deel van de deelnemers effect aan. Het merendeel van de beschreven effecten lijkt te gelden voor slechts kleine groepen RA-patiënten.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat acupunctuur geen effect heeft op de ziekteactiviteit bij patiënten met reumatoïde artritis. <i>B Cochrane-review 2005</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat acupunctuur een gunstig effect heeft op de pijn bij patiënten met reumatoïde artritis en knieklachten. <i>B Cochrane-review 2005</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat Tai Chi geen effect heeft op de ziekteactiviteit en het functioneren bij patiënten met reumatoïde artritis. <i>B Cochrane-review 2005</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat Tai Chi een gunstig effect heeft op de 'range of motion' van gewrichten van de onderste extremiteiten bij patiënten met reumatoïde artritis. <i>B Cochrane-review 2005</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat Ayurvedische therapie geen effect heeft op ziekteactiviteit bij patiënten met reumatoïde artritis. <i>A2 Chopra 2000</i> <i>B Park 2005</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat homeopathie geen effect heeft bij patiënten met reumatoïde artritis. <i>B Andrade 1991, Fisscher 2001</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat Rheumajecta/Vasolastine geen effect heeft bij patiënten met reumatoïde artritis. <i>A2 Jacobs 1991</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat gammalinoleenzuur (GLA) een gunstig effect heeft op pijn, gewrichtszwelling en ochtendstijfheid bij patiënten met reumatoïde artritis. Dit is vooral het geval bij hogere doseringen, gedurende meer dan 24 weken. <i>B Cochrane-review 2000, Soeken 2003</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat <i>Uncaria tomentosa</i> (UT) een gunstig effect heeft op het aantal pijnlijke gewrichten bij patiënten met reumatoïde artritis. Een effect op overige ziekte variabelen werd niet aangetoond. <i>B Mur 2002</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat topicaal toegepast <i>Trypterygium wilfordii</i> een gunstig effect heeft op verschillende ziekteactiviteitsparameters bij patiënten met actieve reumatoïde artritis. <i>B Cibere 2003</i>
Niveau 2	Het is bewezen dat zeer hoge dosis visolie een anti-inflammatoir effect heeft en tot een vermindering van NSAID-gebruik kan leiden. <i>A2 Cleland 2003, Rennie 2003</i>

Overige overwegingen

- Alternatieve en complementaire therapieën zijn over het algemeen nog weinig onderzocht.
- De onderzoeken zijn vaak van slechte kwaliteit, waardoor moeilijk een goede uitspraak kan worden gedaan.

- De homeopathische therapieën worden individueel aangepast en zijn daardoor moeilijk in vergelijkende onderzoeken te bestuderen.
- Bij gammalinoleenzuur zijn er aanwijzingen dat er effecten zijn bij hogere doseringen en langere tijd toegepast. Aanvullende onderzoeken zijn gewenst.
- De in de onderzoeken aangetoonde effecten van visolie, gelden voor een dosis die voor veel patiënten niet is in te passen in dieet en gebruik van voedingssupplementen.

Aanbeveling(en)

De effectiviteit van alternatieve en complementaire medicamenteuze therapieën bij reumatoïde artritis is op dit moment volgens de werkgroep nog beperkt. Er is geen reden om deze therapieën aan te raden.

Op basis van het huidige bewijs kan worden volstaan met het geven van een algemeen advies een gezond dieet te volgen (Gezondheidsraad 2006) met daarnaast aandacht voor overgewicht.

Literatuur

- Andrade LEC, Ferraz MB, Atrá E, Castro A, Silva MSM. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1991;20:204-8.
- Chopra A, Lavin P, Patwardhan B, Chitre D. Randomized double blind trial of an ayurvedische plant derived formulation for treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:1365-72.
- Cibere J, Deng Z, Lin Y, Ou R, He Y, et al. A randomized double blind placebo controlled trial of topical *Trypterygium wilfordii* in rheumatoid arthritis: reanalysis using logistic regression analysis. *J Rheumatol* 2003;30:465-7.
- Cleland L, James MJ, Proudman SM. The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2003;9: 845-53.
- Cochrane-review 2000. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis.
- Cochrane-review 2005. Acupuncture and electro acupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis.
- Cochrane-review 2005. Tai Chi for treating rheumatoid arthritis.
- Fischer P, Scott DL. A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:1052-5.
- Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2006 – achtergronddocument. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr Ao6/o8.
- Jacobs JWJG, Rasker JJ, Van Riel PLCM, Gribnau FWJ, van de Putte LBA. Rheumajecta and vasolastine in the treatment of rheumatoid arthritis – the results of a placebo-controlled double-blind trial of a complementary treatment. *Scand J Rheumatol* 1991;20:434-40.
- Laar van de MAFJ, Korst van der JK. Rheumatoid Arthritis, Food and Allergy, Seminars in Arthritis and Rheumatism 1991;1:12-23.
- Mur E, Hartig F, Eibl G, Schirmer M. Randomized double-blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:678-81.
- Park J, Ernst E. Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:705-13.

- Rennie KL, Hughes J, Lang R, Jebb SA. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of evidence, J. Hum Nutr Dietet 2003;16;97-109.
- Soeken KL, Miller SA, Ernst E. Herbal medicine for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. Rheumatology 2003;42;652-9.
- Stamp LK, James MJ, Cleland LG. Diet and Rheumatoid arthritis: A review of the literature, Seminars in Arthritis and Rheumatism 2005;2:77-94.

5. Behandeling: chirurgie

Uitgangsvragen

1. Wat zijn de indicaties voor orthopedische ingrepen? (diverse typen orthopedische ingrepen met de volgende opsomming: synovectomie, peesrepair, prothese, artrodese)
2. Is een perioperatief glucocorticoïdregime ter preventie van addison zinvol?
3. Wat is de tijdsperiode van het staken van DMARD/biologicals voor en na operatie?

5.1 Wat zijn de indicaties voor orthopedische ingrepen?

Inleiding

Voor orthopedische ingrepen zijn in het algemeen geen studies voorhanden zoals voor de medicamenteuze behandelingen: gerandomiseerde dubbelblinde vergelijkende studies. Bovendien zou om uitspraken te kunnen doen over eventuele vergelijkbaarheid van diverse soorten ingrepen of prothesen in het algemeen een zeer lange follow-up noodzakelijk zijn. Hoewel dit hoofdstuk wat betreft de opzet afwijkt van de overige onderdelen van deze richtlijn, willen we toch, de huidige stand van zaken van de chirurgische behandeling bij reumatoïde artritis weergeven.

Timing

De ingrepen vallen uiteen in preventieve ingrepen en gewrichtsreconstructieve ingrepen, waarbij bij beide de functionaliteit centraal staat. De preventieve ingrepen hebben als doel verdere anatomische, en dus functionele schade te voorkomen (vb decompressie nervus medianus bij lokale flexorentenosynovitis; tenosynovectomie extensoren om ruptuur te voorkomen etc.). De reconstructieve ingrepen bij een ernstig gedestruëerd gewricht (Larsen ≥ 3) zijn eenduidig voor heup- knie- en schouder en elleboogprothese, en hebben als doel de functionaliteit te vergroten. Omdat het gewricht mechanisch volledig gedestruëerd is, is het niet mogelijk een placebo-gecontroleerd onderzoek te doen. Bij minder radiologische aantasting van de hierboven beschreven gewrichten, bestaat er in het algemeen geen indicatie voor een gewrichtsvervangende prothese. Ofschoon voor deze categorie patiënten, die gewrichtsklachten hebben van heup en knie (prothesen met een 10-jaars-overleving van gemiddeld 95-97%) een RCT tussen prothese en een conservatief beleid zinvol kan zijn.

Discussie bestaat over afwijkingen die geen pijn veroorzaken, maar wel functionele beperkingen geven aan handen en voeten. Doordat er geen RCTs bestaan met een conservatieve therapie, kon daarom alleen gebruikt worden gemaakt van review artikelen met betrekking tot de voet en hand/pols interventies. Er zijn enkele RCTs beschreven die

betrekking hebben tot twee chirurgische interventies van de voet. In het algemeen kan worden gesteld dat de preoperatieve functie bepalend is voor de postoperatieve functionaliteit zowel bij de preventieve chirurgie als bij de reconstructieve chirurgie (bijvoorbeeld ernst van preoperatieve contracturen). Probleem blijft welk beleid gevoerd moet worden bij klachten van de minder ernstig radiologisch gedestrueerde gewrichten, hiervoor bestaan geen RCT. Daarom wordt een aantal aanbevelingen gedaan die deels gebaseerd zijn op een chirurgisch technische achtergrond en gericht zijn op postoperatieve functionaliteit.

Voor de timing van het meest ideale moment voor de operatieve behandeling spelen de volgende factoren een belangrijke rol:

- Preoperatieve functionele status. Deze wordt bepaald door botverlies (prothesefixatie is suboptimaal bij veel botverlies, bijvoorbeeld bij een volledig instabiele elleboog met geresorbeerd bot is protheseverankering moeizaam. Ook peesrupturen (zoals de rotatorcuff van de schouders) en contracturen bepalen de postoperatieve functionele toename en moeten dus preoperatief worden gemonitord. Indien er ernstige contracturen zijn, betekent dit dat er peroperatief meer weke delen moeten worden gecorrigeerd om een normale gewrichtsrelatie te krijgen.
- Specifiek voor CWK-instabiliteit wordt de timing voor de operatieve behandeling bepaald door de mechanische instabiliteit op het cervicale en occipitale niveau, en door anamnestic aanwezig neurologische voortekenen. De preoperatieve neurologische classificatie bepaalt de prognose na de operatie (bij een slechte preoperatieve neurologische status is de postoperatieve mortaliteit 40%).
- Sociale omstandigheden (Amerikaanse literatuur).

Preoperatieve maatregelen:

- Alle vormen van anesthesie zijn voor RA-patiënten geschikt.
- Antibiotica profylaxe (eenmalig 30 min voor ingreep) bij gewrichts vervangende ingrepen en bij osteosynthese van fracturen zijn geïndiceerd.
- Cave decubitus en dunne huid (prednison).

Prothesen

Bij deze over het algemeen succesvolle ingrepen wordt gestreefd naar een pijnvrij gewricht dat goed beweegt, goed belastbaar is, en een goede functie van de extremiteit waarborgt.

De indicaties voor een prothese zijn in het algemeen: ernstige gewrichtsdestructie al of niet in combinatie met contractuurvorming en peesletsel, functieverlies en hevige pijnklachten. Algemene complicaties die kunnen optreden na het plaatsen van een prothese zijn in afnemende volgorde: wondinfecties, diepe infecties (Zimmerli 2004), gewrichts luxatie (bijvoorbeeld heup, schouder), diepveneuze trombose, longembolie, neurologische schade (afhankelijk van de locatie).

Conclusie

Niveau 1

Het is aangetoond dat heup-, knie-, schouder-, elleboog- en enkelprothesen de kwaliteit van leven verbeteren. De 10-jaarsoverleving verschilt tussen de verschillende endoprothesen (deze is voor heup- en knieprothesen uitstekend: gemiddelde 15-jaarsoverleving 95%).

Artrosynovectomie

Inleiding

Bij patiënten met ernstige synovitis die resistent is voor algemene medicatie en lokale corticosteroïdinjecties van voornamelijk de hand (Ghattas 2005) of pols, knie (Ficco 1996, Kerschbaumer 1998) en elleboog, kan artrosynovectomie (eventueel in combinatie met Yttrium) worden toegepast ter verlichting van de pijnklachten en voorkoming van gewrichtsinstabiliteit door langdurige forse synovitis en hydrops.

Aanbevelingen

Deze ingreep kan worden uitgevoerd om het plaatsen van een gewrichtsprothese uit te stellen bij jonge (jonger dan 55 jaar) mensen met persisterende synovitis ondanks algemene en lokale medicatie (Nakamura 2000).

Tenosynovectomie

Inleiding

Bij patiënten met ernstige tenosynovitis van voornamelijk de handen, kan tenosynovectomie worden toegepast ter preventie van peesrupturen, adhesiolyse van flexorpezen (zwanenhalscorrectie) en onder meer decompressie van de nervus medianus in de carpal tunnel (Ghattas 2005).

Resultaten

Tenosynovectomie leidt tot minder peesrupturen en minder nervus-medianusschade. Dankzij de huidige medicamenteuze mogelijkheden is de incidentie van een peesruptuur tegenwoordig echter zeldzaam.

Aanbevelingen

In het verleden werd een periode van vier maanden van tenosynovitis aangehouden voordat chirurgie plaatsvond. Momenteel wordt chirurgie vaak pas aangeboden als er al een peesruptuur heeft plaatsgevonden, waardoor na een peestranspositie van een gezonde pees naar de geruptureerde pees er altijd een andere functie ontstaat. Wel zal er preventief een tenosynovectomie plaatsvinden van de overige pezen. Advies van een reumachirurg is geïndiceerd.

Arthrodesen

Inleiding

Bij patiënten met ernstige pijnklachten van voornamelijk handen (DIP, PIP), polsen, enkels, achtervoet en MTP-I (Farrow 2005, Grondal 2005), kan een arthrodesen worden toegepast ter verbetering van de functie en verlichting van de pijnklachten.

Resultaten

Partiële polsarthrodesen na synovectomie geeft een vermindering van pijnklachten en behoud van positie ten opzichte van radius.

Conclusie

Niveau 1: Het is aangetoond dat na een arthrodesen de pijn aanmerkelijk minder, dan wel geheel afwezig is.

Aanbevelingen

Selectieve arthrodesen kunnen functioneel zijn, de operatie-indicatie bepaalt het resultaat.

Spondylodese

Inleiding

Spondylodese wordt met name in de cervicale wervelkolom (C1-C2) gedaan. De procedure houdt in dat myelum- en/of zenuwwortelcompressie wordt opgeheven door een laminectomie en dat er wordt gestabiliseerd (posterieur of anterieur) door middel van implantaten en botplastieken.

Timing

De volgende aspecten zijn belangrijk om te besluiten tot een CWK-spondylodese: instabiliteit (anterieure atlanatodentale interval, AAD >5-10 mm) (Neva 2003, 2006, Zikou 2005), hevige occipitale pijn en/of neurologische verschijnselen. Het spreekt vanzelf dat aangrenzende gewrichten in de bewegingsketen van de extremiteit of wervelkolom na de arthrodesen meer worden belast. De functionaliteit van de aangrenzende gewrichten is dan mede bepalend voor de indicatie tot een arthrodesen van een specifiek gewricht.

Resultaten

Na een CWK-arthrodesen is de duur van de consolidatie vier tot 12 weken. Afhankelijk van de ernst van pre-existente myelopathie, kan dit mogelijk tot een verhoogde mortaliteit leiden. In het algemeen zijn er op de langere termijn goede resultaten beschreven.

Conclusie

Niveau 2: Het is aannemelijk dat myelopathie kan worden voorkomen, dan wel stopt bij myelumcompressie door een (occipito) cervicale instabiliteit (Moskovich 2000).

Aanbevelingen

Occipitocervicaal en C1-C2 spondylodesen: let op alarmsignalen: zanderig gevoel in de handen (myelumcompressie), pijn in het occiput (compressie wortel C2), springende benen. Verwijzing naar een orthopedisch chirurg of neurochirurg met ervaring met reumatoïde artritis van de CWK is dan aanbevolen.

De atlanto-axiale (horizontale) instabiliteit (AAD >5 mm tot 10 mm), verticale instabiliteit (basillaire impressie door corpus C2) en neurologische verschijnselen vormen de belangrijkste indicaties voor een spondylodese.

Osteotomie

Inleiding

Indien een osteotomie wordt toegepast, is de osteotomie van achter- en middenvoet het meest voorkomend.

Timing

Indicatie voor een osteotomie zijn: ernstige valgus van de achtervoet, tibialis posterior-insufficiëntie. Osteotomieën zijn bij RA niet gebruikelijk, echter wel bij artrose (heup, knie).

Resultaten

Bij subtalaire osteotomieën/arthrodesen worden meer dan 90% tevreden patiënten gezien. Osteotomie geeft een betere stand van de voet, enkel, of teen (hallux valgus) (Saltzman 1999, Smith 2004). Wel kan er na een osteotomie sprake zijn van secundaire destructie (>10 jaar), dan wel progressie van de RA destructie van aangrenzende gewrichten.

Conclusie

Niveau 2: Het is aannemelijk dat een correctie osteotomie van de achtervoet een beter belastbare en beter schoeibare voet geeft.

Aanbevelingen

Preventie van achtervoetpathologie is belangrijk. Mogelijk dat het alert zijn op een synovitis van de tibialis posteriorpees met secundair een ruptuur, deze deformiteit kan voorkómen.

Resectie-arthroplastiek

Inleiding

Resectie-arthroplastiek wordt vooral van de voet (MTP II-V) en van de basis van de duim (CMC-I) (Farrow 2005, Ghattas 2005) uitgevoerd.

Resultaten

De resectie-arthroplastiek is onder meer een symptomatische behandeling, ter vermindering van pijn door gewrichtsdestructie. Ook kan het een behandeling zijn van een diepe infectie van een gewrichtsvervangende prothese

Aanbevelingen

Operatie-indicatie voet: pijnklachten ondanks adequate schoenvoorziening of indien wonden ontstaan rond clavi.

Heupprothese*Timing*

Bij gewrichtsdestructie, invaliderende of nachtelijke pijnklachten, ernstige functionele beperkingen.

Resultaten

De 10-jaarsoverleving is gemiddeld 95% bij een leeftijd ten tijde van operatie ouder dan 65 jaar. Op de lange duur kan slijtage van het gewrichtsoppervlak optreden, met secundair periprosthetische osteolyse en loslating van de prothese als complicatie. Daarnaast blijft een verhoogd risico op infectie van kunstgewrichten zowel primair als secundair een belangrijke factor (bij 1-3% is sprake van diepe prothese-infecties, in het algemeen treedt twee derde hiervan pas na een jaar en later op). Bij late prothese-infecties is het meestal noodzakelijk de prothese te verwijderen en minimaal zes weken met antibiotica te behandelen. Daarna kan er pas re-implantatie van de prothese plaatsvinden (Mahomed 2003).

Conclusies

Niveau 1: De 10-jaarsoverleving van heupprothesen is gemiddeld 95% (betrouwbaarheidsinterval 90-99%). Met een licht verbeterde kwaliteit van leven ten opzichte van leeftijds-genoten. (Ethgen 2004, Faulkner 1998)

Aanbevelingen

Het plaatsen van een heupprothese is bij invaliderende pijn en radiologische afwijkingen een uitstekende langetermijnmogelijkheid (meer dan vijftien jaar). Bij een discrepantie tussen pijnklachten en radiologische bevindingen, kan bij verdenking op een osteonecrose van de heup een MRI worden overwogen.

Knieprothese*Timing*

Instabiliteitsgevoel: hinder bij lopen, onzekerheid met lopen. Nachtelijke pijnklachten en ernstige functiebeperking.

Resultaten

De gemiddelde 10-jaarsoverleving is 95% (Mahomed 2005). Iets langere revalidatie ten opzichte van de heup. Bij late prothese-infecties is het meestal noodzakelijk de prothese te verwijderen en minimaal zes weken met antibiotica te behandelen. Daarna kan er pas re-implantatie van de prothese plaatsvinden. Op de lange duur kan er slijtage van het gewrichtsoppervlak optreden, met secundair periprosthetische osteolyse en loslating van de prothese als complicatie (SooHoo 2006).

Conclusies

Niveau 1: De 10-jaarsoverleving van knieprothesen is gemiddeld 95% (betrouwbaarheidsinterval 90-99%). Met een licht verbeterde kwaliteit van leven ten opzichte van leeftijds-genoten.

Aanbevelingen

Het plaatsen van een knieprothese is bij invaliderende pijn en radiologische afwijkingen een uitstekende langetermijnmogelijkheid (meer dan vijftien jaar). Bij een discrepantie tussen pijnklachten en radiologische bevindingen, kan bij verdenking op een osteonecrose van de knie een MRI worden overwogen.

Schouderprothese*Timing*

Nachtelijke pijnklachten, functiebeperking en radiologische gewrichtsdestructie (Adams 2006). Een rotatorcuff-ruptuur bepaalt de uitkomst van de prothese en de soort prothese die moet worden geplaatst. Gezien het laatste is preoperatief een CT- en MRI-onderzoek aanbevolen. Op een CT-scan wordt dan tevens de botmassa van het glenoïd bepaald. Wanneer sprake is van een cuff-ruptuur is er een slechter functioneel resultaat. Derhalve is een goede afweging in de tijd van groot belang bij de schouderprothese.

Resultaten

Met betrekking tot pijnvermindering een goed resultaat. Als enige tegenvaller wordt soms de beperkte bewegingsmogelijkheid genoemd (afhankelijk preoperatieve functie) (Magermans 2005). Verder kan er degeneratie van de rotatorcuff optreden. Loslating bij een hemiprothese (alleen humeruscomponent) is zeldzaam. Bij late prothese-infecties is het meestal noodzakelijk de prothese te verwijderen en minimaal zes weken met antibiotica te behandelen. Daarna kan er pas re-implantatie van de prothese plaatsvinden.

Conclusie

Niveau 2: De 10-jaarsoverleving van schouderprothesen is gemiddeld 90%.

Aanbevelingen

Het plaatsen van een schouderprothese heeft op de middellange termijn (10 jaar) goede resultaten met betrekking tot loslating (naar aanleiding van overlevingscurve-analyse).

Elleboogprothese

Timing

Nachtpijn, functiebeperking (niet kunnen reiken naar mond, instabiliteit). Radiologische gewrichtsschade.

Resultaten

Kan een pijnvrije flexie en extensie bewerkstelligen (hoewel er een beperking blijft, gemiddeld 30° flexiecontractuur). Ook kan met een elleboogprothese pronatie en supinatie pijnvrij worden uitgevoerd en zijn deze bewegingen maar mild beperkt. Bij late prothese-infecties is het meestal noodzakelijk de prothese te verwijderen en minimaal zes weken met antibiotica te behandelen. Daarna kan er pas re-implantatie van de prothese plaatsvinden. Het probleem bij de elleboog is de huidbedekking als barrière tegen infecties. Postoperatief kan er (soms passagère) een tractieletsle van de nervus ulnaris ontstaan (vaak alleen tintelingen in verzorgingsgebied).

Conclusie

Niveau 2: De 10-jaarsoverleving van elleboogprothesen is gemiddeld 75% (Van der Lugt 2005, Little 2005).

Aanbevelingen

Elleboogprothesen hebben op de middellange termijn (10 jaar) redelijk goede resultaten.

Pols- en vingerprothesen

Timing

Bij ernstige gewrichtsbeschadiging kan een polsprothese een goed alternatief zijn voor een polsarthrodesse (Ghattas 2005, Takwalker 2005). De indicatie wordt mede bepaald door de werkzaamheden van de patiënt.

Resultaten

Pijnvermindering die leidt tot een verbetering van de polsfunctie en beweeglijkheid (peesrupturen zijn een relatieve contra-indicatie). Complicaties: infecties, loslating componenten, luxatieprothese en CTS (Joyce 2002).

Conclusies

Niveau 4: Er zijn aanwijzingen dat gedestrueerde pols gewrichten qua functionaliteit kunnen verbeteren met kunstgewrichten. Prospectieve studies over functionele resultaten op lange termijn zijn zeldzaam.

Aanbevelingen

Polsprothesen en vingerprothesen (MCP) (type Silastic) hebben op korte termijn (vijf jaar) redelijk goede resultaten. De indicatie tot plaatsing wordt alleen geadviseerd in prospectieve studies door ervaren (orthopedisch) (hand)chirurgen.

Enkelprothese

Timing

Pijn ter hoogte van het bovenste spronggewricht, beperkte loopafstand en onvoldoende lang kunnen staan in combinatie met radiologische gewrichtsschade. Vereisten zijn een stabiele voetwortel en matige standsafwijkingen van de achtervoet. Een contra-indicatie voor het plaatsen van een enkelprothese is osteonecrose van de talus en neurovasculaire problemen.

Resultaten

Pijnvrije enkel, behoud en herstel beweeglijkheid (afhankelijk van de preoperatieve situatie). Looppatroonnormalisatie (Doets 2006). Complicaties op de korte termijn: slechte wond-genezing (waarvoor postoperatief gips kan dienen als preventie). Op de langere termijn kunnen diepe infecties optreden of kan loslating van de componenten plaatsvinden.

Conclusie

Niveau 2: De 10-jaarsoverleving van enkelprothesen is gemiddeld 80% (Stengel 2005).

Aanbevelingen

Enkelprothesen hebben op de middellange termijn (10 jaar) redelijk goede resultaten.

Neurolyse

Inleiding

Carpaaltunnel-‘release’ (decompressie van de nervus medianus), cubitale tunnel-‘release’ (vrijleggen, dan wel transpositie van de nervus ulnaris).

Timing

Lokale druk met neurologische uitval. Dreiging tot irreversibele neuropraxie.

Conclusies

Niveau 1: Het is aangetoond dat een carpaaltunnel-‘release’ effectiever is dan een spalk (Verdugo 2003).

Niveau 3: Er zijn aanwijzingen dat een cubitale tunnel-‘release’ leidt tot minder klachten (Greenwald 2006).

Aanbevelingen

Bij ernstige symptomen bestaat er een indicatie voor een carpaal- en cubitale tunnel-‘release’.

Weke delen

Inleiding

Verwijdering van reumanoduli. Peestranspositie.

Timing

Afhankelijk van functionele klachten van de patiënt (RA-noduli handen, ellebogen). Bijkomende klachten bij reumanoduli, bijvoorbeeld correctie stand van de vingers. Vaak recidief.

Conclusie

Niveau 1: Het is zeer waarschijnlijk dat excisie van lokale mechanische belemmerende noduli, klachten vermindert.

Aanbevelingen

Men dient zich te realiseren dat er een grote kans is op het terugkeren van de noduli.

Literatuur

- Adams JE, Sperling JW, Hoskin TL, Melton LJ 3rd, Cofield RH Shoulder arthroplasty in Olmsted County, Minnesota, 1976-2000: a population-based study. *Shoulder Elbow Surg.* 2006 Jan-Feb;15(1):50-5. B
- Doets HC, Brand R, Nelissen RG. Total ankle arthroplasty in inflammatory joint disease with use of two mobile-bearing designs. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Jun;88(6):1272-84. B
- Ethgen O, Bruyere O, Richy F, Dardennes C, Reginster JY. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 May;86-A(5):963-74. A1
- Faulkner A, Kennedy LG, Baxter K, et al. Effectiveness of hip prostheses in primary total hip replacement: a critical review of evidence and an economic model. *Health Technol Assess.* 1998;2(6):1-133. A1
- Farrow SJ, Kingsley GH, Scott DL. Interventions for foot disease in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2005 15;53(4):593-602. B
- Fiocco U, Cozzi L, Rubaltelli L et al. Long-term sonographic follow-up of rheumatoid and psoriatic proliferative knee joint synovitis. *Br J Rheumatol.* 1996 Feb;35(2):155-63. C
- Ghaffas L, Mascella F, Pompino G. Hand surgery in rheumatoid arthritis: state of the art and suggestions for research. *Rheumatology* 2005;44: 834-45 B
- Grondal L, Hedstrom M, Stark A. Arthrodesis compared to Mayo resection of the first metatarsophalangeal joint in total rheumatoid forefoot reconstruction. *Foot Ankle Int.* 2005;26(2):135-9. C

- Greenwald D, Blum LC 3rd, Adams D, Mercantonio C, Moffit M, Cooper B. Effective surgical treatment of cubital tunnel syndrome based on provocative clinical testing without electrodiagnostics. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Apr 15;117(5):87e-91C
- Joyce TJ, Unsworth A. A literature review of “failures” of the Swanson finger prosthesis in the metacarpophalangeal joint. *Hand Surg.* 2002 Jul;7(1):139-46 B
- Kerschbaumer F, Kandziora F, Herresthal J, Hertel A, Hor G. Combined arthroscopic and radiation synovectomy in rheumatoid arthritis. *Orthopade.* 1998 Mar;27(3):188-96. C
- Little CP, Graham AJ, Karatzas G, Woods DA, Carr AJ. Outcomes of total elbow arthroplasty for rheumatoid arthritis: comparative study of three implants. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Nov;87(11):2439-48. B
- Malchau H, Garellick G, Eisler T, Karrholm J, Herberts P. Presidential guest address: the Swedish Hip Registry: increasing the sensitivity by patient outcome data. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;441:19-29. A1
- Mahomed NN, Barrett JA, Katz JN et al. Rates and outcomes of primary and revision total hip replacement in the United States medicare population. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Jan;85-A(1):27-32. A1
- Mahomed NN, Barrett J, Katz JN et al. Epidemiology of total knee replacement in the United States Medicare population. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Jun;87(6):1222-8. A1
- Magermans DJ, Chadwick EK, Veeger HE, van der Helm FC. Requirements for upper extremity motions during activities of daily living. *Clin Biomech* 2005 Jul;20(6):591-9 B
- Moskovich R, Crockard HA, Shott S, Ransford AO. Occipitocervical stabilization for myelopathy in patients with rheumatoid arthritis. Implications of not bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am.* 2000 Mar;82(3):349-65 C
- Nakamura H, Nagashima M, Ishigami S, Wauke K, Yoshino S. The anti-rheumatic effect of multiple synovectomy in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Int Orthop.* 2000;24(5):242-5. C
- Neva MH, Isomaki P, Hannonen P, Kauppi M, Krishnan E, Sokka T. Early and extensive erosiveness in peripheral joints predicts atlantoaxial subluxations in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 ;48(7):1808-13. B
- Neva MH, Hakkinen A, Makinen H, Hannonen P, Kauppi M, Sokka T. High prevalence of asymptomatic cervical spine subluxation in patients with rheumatoid arthritis waiting for orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 2006 ;65(7):884-8. B
- Saltzman CL, Fehrle MJ, Cooper RR, Spencer EC, Ponseti IV. Triple arthrodesis: twenty-five and forty-four-year average follow-up of the same patients. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81:1391-402 C
- Smith RW, Shen W, Dewitt S, Reischl SF. Triple arthrodesis in adults with non-paralytic disease. A minimum ten-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A(12):2707-13. C
- Soderman P, Malchau H, Herberts P. Outcome after total hip arthroplasty: Part I. General health evaluation in relation to definition of failure in the Swedish National Total Hip Arthroplasty register. *Acta Orthop Scand.* 2000;71(4):354-9. (www.jru.orthop.gu.se) A1
- SooHoo NF, Lieberman JR, Ko CY, Zingmond DS. Factors predicting complication rates following total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Mar;88(3):480-5. A1
- Stengel D, Bauwens K, Ekkernkamp A, Cramer J. Efficacy of total ankle replacement with meniscal-bearing devices: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005 ;125:109-19 A
- Talwalkar SC, Hayton MJ, Trail IA, Stanley JK. Management of the failed biaxial wrist replacement. *J Hand Surg [Br].* 2005 Jun;30(3):248-51 C
- van der Lugt JC, Rozing PM. Systematic review of primary total elbow prostheses used for the rheumatoid elbow. *Clin Rheumatol.* 2004 Aug;23(4):291-8. B
- van der Lugt JC, Gekus RB, Rozing PM. Primary Souter-Strathclyde total elbow prosthesis in rheumatoid arthritis. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Mar;87 Suppl 1:67-77. Review. B

- Verdugo RJ, Salinas RS, Castillo J, Cea JG. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD001552 A
- Zikou AK, Argyropoulou MI, Alamanos Y, Tsifetaki N, Tsampoulas C, Voulgari PV, Efremidis SC, Drosos AA. Magnetic resonance imaging findings of the cervical spine in patients with rheumatoid arthritis. A cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 ;23(5):665-70. B
- Zikou AK, Alamanos Y, Argyropoulou MI, , Tsifetaki N, Tsampoulas C, Voulgari PV, Efremidis SC, Drosos AA. Radiological cervical spine involvement in patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *J Rheumatol.* 2005 ;32(5):801-6. B
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *Review. N Engl J Med.* 2004 14;351(16):1645-54.

5.2 Is een perioperatief corticosteroïdregime ter preventie van addison zinvol?

Inleiding

Plasmacortisolconcentraties stijgen snel tijdens een chirurgische ingreep en de omvang en duur van de respons zijn afhankelijk van de ernst van het 'chirurgische trauma'. De hoeveelheid cortisol die wordt uitgescheiden bij een grote chirurgische ingreep, ligt tussen 75 en 100 mg de eerste dag. Voor een kleine ingreep is dit minder dan 50 mg. Cortisol heeft verschillende effecten, waaronder een stijging van bloedglucosewaarde (als gevolg van eiwitafbraak, gluconeogenese en verminderde perifeer verbruik), remming van de mobilisatie van neutrofielen en macrofagen naar de plaats van ontsteking en anti-inflammatoire effecten gemedieerd door een afname in productie van pro-inflammatoire mediators zoals leukotriënen en prostaglandinen. Daarnaast wordt de werking van IL-6 geremd door ACTH en cortisol. Door de effecten van prostaglandine op de vaattonus wordt de hypotensie verklaard bij cortisoltekort. Twee casusbeschrijvingen in de jaren vijftig beschrijven cardiovasculaire collaps en overlijden van twee jonge patiënten die een orthopedische ingreep ondergingen (Fraser 1952, Lewis 1953). In beide gevallen werd dit toegeschreven aan een secundaire bijnierinsufficiëntie na staken van het gebruik van glucocorticosteroïden preoperatief. Vanaf die tijd is het toedienen van glucocorticoiden rond een operatie aan patiënten die chronisch glucocorticosteroïden gebruiken, routine geworden (het zogenoemde stress-schema).

Chronisch glucocorticosteroïdgebruik kan de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA) onderdrukken, waarbij er in perioden van stress (zoals een operatie) mogelijk onvoldoende stijging van het plasmacortisol optreedt. Rond operaties kan toediening van exogene steroïden dit voorkomen. Perioperatieve glucocorticosteroïden hebben echter ook nadelige gevolgen, onder meer op de wond- en botgenezing, glucosestijgingen en effecten op het mobiliseren van neutrofielen. Het zonder meer perioperatief toedienen van hoge doseringen glucocorticosteroïden aan patiënten die chronisch corticosteroïden gebruiken, is daarom niet wenselijk.

Het is moeilijk te voorspellen bij welke dosis en duur van corticosteroïdgebruik er onderdrukking van de HPA-as optreedt. Endocrinologische tests (zoals een korte ACTH-test)

zijn onvoldoende gecorreleerd aan de kliniek om patiënten te selecteren die extra exogene steroïden nodig hebben rond een operatie (Nicholson 1998).

Vanuit casuseries is bekend dat bij het achterwege laten van een perioperatieve 'stressdosis' er een kans van 1-2% is op een hypotensieve crisis (Kehlet 1973, Knudsen 1981).

Samenvatting van de literatuur

Een review van Brown (2001) was in opzet een systematische review om het toedienen van een perioperatieve stressdosis steroïden te onderzoeken. Gezien het aantal en de kwaliteit van de onderzoeken konden de auteurs echter geen betrouwbare meta-analyse doen en zijn de data geanalyseerd als een 'kwalitatieve review'. Uit de resultaten van een literatuurzoektocht naar perioperatief corticosteroïdgebruik bij patiënten met chronisch corticosteroïdgebruik (waaronder RA) en in ieder geval bloeddruk als klinische uitkomstmaat, werden 11 artikelen geïncludeerd. Er waren twee gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken. De andere waren niet geblindeerd of op een adequate wijze gerandomiseerd. De ene RCT onderzocht 20 patiënten met 5-15 mg prednisolongebruik gedurende meer dan zes maanden. Alle patiënten ondergingen tweemaal een gingivectomie, de ene keer met 100 mg hydrocortison (HC) i.v. preoperatief, de andere keer met placebo i.v. (gekruid design). Er was geen verschil in bloeddrukveranderingen tussen de groepen. Hetzelfde gold voor de andere RCT bij 18 patiënten met >7,5 mg prednisolon per dag gedurende meer dan twee maanden. Bij alle patiënten was er een gestoorde ACTH-test. Zes patiënten kregen 100 mg HC preoperatief gevolgd door 25 mg elke zes uur de eerste dag postoperatief en 25 mg elke zes uur de tweede dag postoperatief. De andere 12 patiënten kregen placebo. Alle patiënten kregen daarnaast hun 'reguliere' prednisolondosis. Er was geen verschil in bloeddrukveranderingen tussen de groepen. Eén patiënt in de corticosteroïdgroep had postoperatieve hypotensie. De overige onderzoeken zijn prospectieve cohort- of casuonderzoeken met kleine aantallen en laten overeenkomstige resultaten zien. Op basis van deze gegevens concluderen de auteurs dat 'stress'-doseringen corticosteroïden perioperatief niet nodig zijn en dat kan worden volstaan met het continueren van de onderhoudsdosis prednisolon. Er dient te worden opgemerkt dat de onderzoeken over het algemeen kleine patiëntenaantallen hebben en dat de chirurgische ingrepen varieerden van klein tot groot met verschillende vormen van anesthesie.

In een review van Nicholson (1998) wordt een overzicht gegeven van normale glucocorticoidrespons bij chirurgie, het meten van de HPA-as, de anesthesische implicaties en de bijwerkingen van steroïden. In twee onderzoeken wordt door de auteurs geconcludeerd dat bij doseringen van ≤10 mg/dag de HPA-as intact is en geen aanvullende corticosteroïden hoeven te worden gegeven. In andere gevallen wordt een zo laag mogelijke dosering corticosteroïden geadviseerd. De auteurs maken daarbij onderscheid in de duur en ernst van de ingreep. Bij middelgrote ingrepen wordt 25 mg HC gegeven bij de inductie gevolgd door 100 mg/24 uur continu. Bij grote ingrepen wordt de dosering van 100 mg/24 uur gedurende 48 tot 72 uur gecontinueerd (Nicholson 1998).

Een ander advies wordt gegeven in het artikel van Howe et al., dat is toegesneden op de RA-patiënt en perioperatieve medicatie bij orthopedische ingrepen (Howe 2006). Bij onderhoudsdoseringen van 5 mg/dag of minder en een kleine ingreep die niet langer dan een uur duurt, adviseren zij geen additionele steroïden te geven. In alle andere gevallen wordt bij kleine ingrepen 25 mg HC toegediend op de dag van de operatie, bij middelgrote ingrepen 50-75 mg HC op de dag van de operatie, af te bouwen in één tot twee dagen, en bij grote ingrepen 100-150 mg HC op de dag van de operatie, af te bouwen in één tot twee dagen.

In beide reviews is er geen sterke onderbouwing voor het advies. Een goede prospectieve RCT naar perioperatieve corticosteroïdregimes ontbreekt nog.

Al met al moet bij RA-patiënten met chronisch corticosteroïdgebruik rekening worden gehouden met een tekortschieten van de cortisolrespons rond een operatie. Het meten van de HPA-as preoperatief wordt niet geadviseerd, aangezien de correlatie met de kliniek ontbreekt. Bij welke onderhoudsdosis prednisolon en duur van gebruik er zeker geen suppressie van de HPA-as optreedt, is niet met zekerheid te zeggen. Het lijkt verstandig bij middelgrote tot grote ingrepen extra corticosteroïden te geven, waarbij ‘suprafysiologische’ doses waarschijnlijk niet nodig zijn. Er bestaan verschillende protocollen voor het corticosteroïdgebruik perioperatief. *Tabel 3* kan een richtlijn zijn.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat ‘stressdoserings’ corticosteroïden perioperatief niet altijd nodig zijn bij patiënten die chirurgie ondergaan en chronisch corticosteroïden gebruiken. Er kan dan worden volstaan met het continueren van de onderhoudsdosis prednisolon.
	<i>B Brown 2001</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat suprafysiologische doseringen (boven 100 mg HC per dag) perioperatief niet geïndiceerd zijn. Bij middelgrote tot grote ingrepen kan een ‘fysiologische’ dosis corticosteroïden volstaan.
	<i>C Nicholson 1998</i>

Overige overwegingen

In de kwalitatieve review van Brown zijn in de onderzoeken de patiëntenaantallen klein, de onderhoudsdoseringen van de corticosteroïden heel verschillend, evenals de aard van de ingreep en vorm van anesthesie (Brown 2001). De conclusie zoals die door auteurs is getrokken, is niet geheel gerechtvaardigd en het niveau dat eraan is toegekend, is derhalve geen 2 maar 3.

Gezien de potentieel ernstige effecten van een secundaire bijnierinsufficiëntie perioperatief en het ontbreken van een goede prospectieve RCT’s naar perioperatief corticosteroïdgebruik is het suppleren van corticosteroïden perioperatief goed te verdedigen. Suprafysiologische doseringen corticosteroïden (dus boven 100 mg hydrocortison per dag) zijn perioperatief waarschijnlijk niet nodig.

Aanbevelingen

Bij patiënten met reumatoïde artritis die chronisch corticosteroïden gebruiken, is perioperatieve suppletie hiervan goed te verdedigen. Wat de hoogte en de duur van de dosering moet zijn, is niet duidelijk.

Tabel 3 Voorbeeld van perioperatief corticosteroïdbeleid (Nicholson 1998)

Onderhoudsdosis prednisolon		Beleid
<5-10 mg/dag	Aanname normale HPA-respons	Geen extra corticosteroïden nodig of beleid als bij >10 mg/dag
	Kleine ingreep	Onderhoudsdosis of 25 mg HC bij inductie
>10 mg/dag	Middelgrote ingreep	Normale dosis steroïden preoperatief + 25 mg HC bij inductie + 100 mg HC per dag gedurende 24 uur
	Grote ingreep	Normale dosis steroïden preoperatief + 25 mg HC bij inductie + 100 mg HC per dag gedurende 48-72 uur
Hoge dosis		Continueren hoge dosis perioperatief
Steroïden gestaakt preoperatief		
<3 maanden		Behandel alsof onderhoud met corticosteroïden
>3 maanden		Geen extra corticosteroïden

HC=hydrocortison.

Tabel 4 Aard orthopedische operaties (Howe 2006)

Procedure/mate van stress	Type orthopedische operatie
Klein/minimaal	Operatie carpaletunnelsyndroom, tenosynovectomie, kniearthroscopie, hamerteen-correctie, fusie MTP1
Middelgroot/matig	Heup-, knie-, enkel-, elleboog-, MCP-artroplastiek, complexe voetreconstructie met artrodese en peestranspositie, reconstructie voorste kruisband
Groot/significant	Bilaterale kniearthroplastiek, revisiearthroplastiek, spinale fusies op diverse niveaus, multi trauma

Literatuur

- Brown CJ, Buie WD. Perioperative stress dose steroids: do they make a difference? J Am Coll Surg 2001;193:678-86.
- Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. JAMA 1952;149:1542-3.
- Howe CR, Gardner GC, Kadel NJ. Perioperative medication management for the patients with rheumatoid arthritis. J Am Ac Orthop Surg 2006;14:544-51.
- Kehlet H, Binder C. Adrenocortical function and clinical course during and after surgery in unsupplemented glucocorticoid treated patients. Br J Anaesth 1973;45:1043-8.
- Knudsen L, Christiansen LA, Lorentzen JE. Hypotension during and after operation in glucocorticoid-treated patients. Br J Anaesth 1981;43:295-301.
- Lewis L, Robinson RF, Yee J, Hacker LA, Eisen G. Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment. Ann Intern Med 1953;39:116-26.
- Nicholson G, Burrin JM, Hall GM. Peri-operative steroid supplementation. Anaesthesia 1998;53:1091-104.

5.3 Wat is de tijdspanne van het staken van DMARD/biologicals voor en na operatie?

Inleiding

Bij het perioperatieve beleid van patiënten met reumatoïde artritis moet naast de algemene 'risico-inschatting' en aandacht voor cervicale problematiek ook worden nagedacht over het wel of niet continueren van DMARD-gebruik. Wanneer er een electieve ingreep moet plaatsvinden, is het belangrijk te weten of DMARD's een effect hebben op het postoperatieve beloop, met name ten aanzien van wondinfecties en wondgenezing, en of het tijdelijk onderbreken van de therapie dan nuttig kan zijn. Het risico van opvlammen van de ziekte is dan aanwezig met een mogelijk ongunstig effect op herstel en mobilisatie van de patiënt na de ingreep. In de literatuur werd gezocht naar gerandomiseerde prospectieve onderzoeken en observationele onderzoeken (prospectief en retrospectief). De meeste literatuur is te vinden over methotrexaat en recentelijk ook over TNF-blokkerende medicatie.

Er bestaat weinig prospectief onderzoek. Recent (2006) verscheen een review over niveau 1 en 2 'evidence-based' studies.

Samenvatting van de literatuur

Methotrexaat

Van methotrexaat (MTX) zijn verschillende onderzoeken verschenen, de meeste retrospectief en een enkele prospectief gerandomiseerd onderzoek. Het nadeel van retrospectieve onderzoeken is uiteraard dat niet goed bekend is waarom het gebruik van MTX al dan niet werd gestaakt. Dit veroorzaakt een 'bias'. Van de vijf retrospectieve onderzoeken zijn er vier die geen negatief effect van continuering van MTX laten zien op postoperatieve infecties en wondgenezing. In het retrospectieve onderzoek van Bridges

(1991) worden geen complicaties gezien bij onderbreken van MTX rond de operatie bij 34 patiënten, tegenover vier complicaties bij 19 patiënten die het gebruik van MTX continueerden. Of dit verschil ook wordt verklaard door perioperatief antibioticabeleid of de chirurgietechniek, kan echter niet worden beoordeeld.

Twee prospectief gerandomiseerde onderzoeken met 64 en 388 patiënten respectievelijk laten geen verhoogd infectie- en complicatierisico zien in de groep waarbij MTX gecontinueerd wordt. In het onderzoek van Sany (1993) werden 64 RA-patiënten gerandomiseerd. In de ene groep werd de MTX minimaal een week voor de orthopedische operatie gestaakt en na een maand hervat, in de andere groep werd de MTX perioperatief gecontinueerd. Het perioperatieve antibioticabeleid was bij alle patiënten hetzelfde. De gemiddelde MTX-dosis was 10 mg/week (maximaal 15 mg/week). In beide groepen traden geen postoperatieve infecties op, en er was geen verschil tussen de groepen ten aanzien van wondgenezing. Een exacerbatie van de RA trad bij alle patiënten op bij wie het gebruik van de MTX was onderbroken (Sany 1993). In het onderzoek van Grennan (1993) werden 388 RA-patiënten geïncludeerd die een orthopedische operatie moesten ondergaan. Zij werden gerandomiseerd in twee groepen, waarbij in groep A (n=88) de MTX werd doorgebruikt en in groep B (n=72) de MTX werd gestaakt twee weken perioperatief en hervat twee weken postoperatief. De patiënten werden zo veel mogelijk 'gematcht' voor type operatie. Er werd tevens vergeleken met een groep C (n=228) die in diezelfde periode een orthopedische operatie onderging, maar die helemaal geen MTX had gebruikt. De MTX-dosis was mediaan 10 mg (2,5-25) in groep A en mediaan 7,5 mg (2,5-20) in groep B. De postoperatieve infecties en complicaties bedroegen in totaal 2% in groep A, 15% in groep B en 10,5% in groep C. Leeftijd, geslacht, ziekte duur en ziekteactiviteit waren niet verschillend in de groepen. Bij logistische regressieanalyse waren chronische aandoeningen zoals diabetes mellitus, COPD en hartfalen geassocieerd met postoperatieve complicaties. Penicillamine, indomethacine, ciclosporine, antimalariamiddelen en prednisolon waren in deze analyse mogelijk geassocieerd met postoperatieve infecties/complicaties. De MTX-dosis was niet gerelateerd aan het optreden van postoperatieve complicaties. Bij 8% van de patiënten waarbij de MTX was onderbroken, trad een exacerbatie van de RA op (Grennan 1993).

Een prospectief, niet-gerandomiseerd onderzoek van Carpenter (1996) bij 32 RA-patiënten en 42 orthopedische ingrepen laat een verhoogd infectierisico zien bij de groep (n=13, 16 procedures) die MTX continueerde. In totaal deden zich in die groep vier infecties voor, tegenover geen infecties in de groep (n=19, 26 procedures) waarbij MTX werd onderbroken een week voor en na de operatie. De orthopeden en/of reumatologen waren vrij om MTX wel of niet te continueren. Ook in deze situatie kan selectie-'bias' meespelen. In beide groepen waren er overigens geen exacerbaties van de RA (Carpenter 1996).

Er moet rekening worden gehouden met de renale klaring van MTX. Tijdens de perioperatieve periode kunnen nierfunctiestoornissen optreden, waarbij de MTX-dosering dan mogelijk moet worden aangepast dan wel gestaakt.

TNF-blokkers

In een retrospectief onderzoek van Giles (2006) werden prospectief data verzameld van 91 patiënten die een of meer orthopedische procedures hadden ondergaan waarbij ingrepen met instrumentatie in een gewricht en/of dissectie van bot werden geïncludeerd. Ernstige postoperatieve infecties (zoals bacteriële artritis, osteomyelitis of diepe wondinfectie) werden bestudeerd. Tien patiënten ontwikkelden een ernstige postoperatieve orthopedische infectie, van wie er zeven (70%) TNF-blokkers gebruikten. Dit was bij vijf patiënten etanercept en bij twee infliximab. Van de 81 patiënten die geen postoperatieve infecties kregen, gebruikte 35% een TNF-remmer. Dit verschil was statistisch significant ($p=0,041$). In de groep patiënten met infecties waren meer ingrepen in kleine gewrichten, meer revisieoperaties en fusies/resecties. Bij univariate analyse was de kans op infecties postoperatief bij TNF-blokkergebruik hoger dan bij geen gebruik (OR 4,4, 95%-BI 1,10-18,41). Na correctie voor leeftijd, geslacht, ziekteduur, prednisongebruik, diabetes mellitus en reumafactorstatus bleef dit significant (OR 5,3). De ziekteactiviteitscores waren niet verschillend in de twee groepen. Wanneer de patiënten perioperatief voor het laatst de TNF-blokker kregen toegediend, is niet duidelijk en geen informatie wordt gegeven over het al dan niet continueren van TNF-blokkers (Giles 2006).

Er zijn geen prospectieve gerandomiseerde onderzoeken voorhanden; wel enkele observationele onderzoeken, drie retrospectief en één prospectief. Twee retrospectieve onderzoeken van in totaal 41 patiënten en 66 operaties (met name orthopedische ingrepen) lieten geen verschil zien in postoperatieve complicaties tussen patiënten bij wie TNF-blokkade was onderbroken en patiënten bij wie TNF-blokkade was 'gecontinueerd'. In een observationeel onderzoek van 16 patiënten bij wie TNF-therapie was onderbroken ($n=12$), was de laatste gift van etanercept of adalimumab gemiddeld 14 dagen en van infliximab gemiddeld 26 dagen geleden (Talwalkar 2005, Wendling 2005).

In een prospectief onderzoek van 31 RA-patiënten werden gedurende een periode van een jaar alle patiënten gevolgd die een orthopedische operatie moesten ondergaan. Zestien patiënten gebruikten TNF-blokkers, de andere 15 niet. De groepen waren vergelijkbaar, behalve dat de groep zonder TNF-blokkers ouder was (gemiddeld 60 jaar versus 50 jaar) en dat er in de groep met TNF-blokkade meer rokers waren (36,5% versus 0%). Er was geen verschil tussen de groepen in postoperatieve complicaties in een gemiddelde follow-up van tien maanden (Bibbo 2004).

In een retrospectief onderzoek van Den Broeder (2007) zijn de gegevens van 1219 orthopedische operaties bij 786 RA-patiënten bestudeerd. De operaties werden verdeeld in drie cohorten, één cohort anti-TNF-naïef ($n=1023$), één cohort waarbij de TNF-blokker preoperatief werd gestaakt (dat wil zeggen in ieder geval vier halfwaardetijden ervoor) ($n=104$) en één cohort waarbij TNF werd gecontinueerd ($n=92$). Bij elleboog-, voet- en enkelchirurgie was het risico groter; bij sulfasalazinegebruik kleiner. In de TNF-behandelde groep was er geen verhoogd risico van het continueren van de TNF-blokker perioperatief. Wel was TNF-blokkercontinuering mogelijk geassocieerd met een gestoorde wondgenezing.

Helaas ontbreken goede prospectieve onderzoeken, zodat het lastig blijft een goede uitspraak te doen over het al dan niet stoppen met gebruik van TNF-blokkers perioperatief. Bovendien is op grond van de halfwaardetijden het aantal stopdagen moeilijk aan te geven.

Overige DMARD's

Van de overige DMARD's en de biologicals anakinra, rituximab en abatacept zijn geen klinische onderzoeken voorhanden naar het perioperatieve gebruik bij RA-patiënten. In het onderzoek van Den Broeder (2007) lijkt sulfasalazine juist een 'beschermend' effect te hebben op postoperatieve infecties. Op basis van halfwaardetijd en verwachte toxiciteit worden in een review van Rosandich et al. aanbevelingen gedaan over het perioperatieve beleid ten aanzien van DMARD's. Aangezien er echter geen relatie bekend is tussen de farmacokinetiek en farmacodynamiek van deze middelen, kan vanuit dat oogpunt geen goede uitspraak worden gedaan. Het is in de dagelijkse praktijk gangbaar dat de meeste DMARD's worden gecontinueerd. Rituximab en abatacept zijn nog maar kort geregistreerd voor de toepassing bij RA, en ervaring met dit middel perioperatief ontbreekt derhalve.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat continueren van het gebruik van MTX < 15 mg/wk geen negatief effect heeft op het optreden van postoperatieve infecties en complicaties bij patiënten met reumatoïde artritis. A2 Sany 2001 B Sany 1993
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat continuering van het MTX-gebruik < 15 mg/wk perioperatief over het algemeen geen toename van het infectierisico of gestoorde wondgenezing geeft bij patiënten met reumatoïde artritis. B Perhala 1991, Kasden 1993, Escalante 1995, Carpenter 1996, Jain 2002, Murata 2006
Niveau 3	Hoewel niet eenduidig, zijn er aanwijzingen dat het gebruik van TNF-blokkerende therapie een verhoogd risico geeft van ernstige postoperatieve infecties bij orthopedische ingrepen bij patiënten met reumatoïde artritis. B Gilles 2006

Niveau 3

Hoewel niet eenduidig, zijn er aanwijzingen dat het perioperatief onderbreken van TNF-blokkerende therapie geen verandering geeft van het risico van postoperatieve infecties bij patiënten met reumatoïde artritis. Mogelijk heeft het wel een negatief effect op de wondgenezing.

B Bibbo 2004, Talwalker 2005, Wendling 2005, Den Broeder 2007

Overige overwegingen

Bij kortdurende onderbreking van MTX (hooguit twee weken) is de kans op het optreden van een exacerbatie van RA klein.

In het algemeen geldt dat nierfunctieveranderingen perioperatief een reden kunnen zijn voor aanpassing van medicamenten die renaal worden geklaard. Dit geldt met name voor methotrexaat, sulfasalazine en azathioprine.

Aanbeveling

DMARD's

Bij patiënten met reumatoïde artritis die methotrexaat gebruiken, hoeft dit gebruik rond operatieve ingrepen niet te worden gestaakt. Wanneer dit wel gebeurt, moet ernaar worden gestreefd dat de MTX uiterlijk na twee weken wordt hervat.

Biologicals:

Er is geen definitieve uitspraak te doen over het al dan niet continueren van het gebruik van TNF-blokkers perioperatief. Biologicals kunnen interfereren met de primaire afweer direct postoperatief.

Literatuur

- Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 2004;25:331-5.
- Bridges S, Lopez Mendez A, Han K, Tracy F, Alarcon G. Should methotrexate be discontinued before elective orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:984-8.
- Busti AJ, Hooper JS, Amaya CJ, Kazi S. Effects of perioperative anti-inflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing. *Pharmacotherapy* 2005;25:1566-91.
- Carpenter M, West S, Jones D. Post-operative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopaedics* 1996;19:207-10.
- Den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J, De Jong E, De Rooij DE, Wymenga A, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol* 2007;34:689-95.
- Escalante A, Beardmore TD. Risk factors for early wound complications after orthopaedic surgery for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1844-51.
- Giles JT, Bertlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopaedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55:333-7.
- Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214-7.
- Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J. Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg* 2002;27:449-55.
- Kasden M, June L. Post-operative results of rheumatoid arthritis patients on methotrexate at the time of reconstructive surgery of the hand. *Orthopaedics* 1993;16:1233-5.
- Perhala R, Wilke W, Clough J, Segal A. Local infectious complications following large joint replacements in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1991;34:146-52.
- Rosandich PA, Kelley JT, Conn DL. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:192-8.
- Sany J, Anaya J, Canovas F, Combe B, Jorgensen C, Saker S, et al. Influence of methotrexate and the frequency of post-operative infections/complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1129-32.
- Talwalker SC, Grennan DM, Gray J, Johnson P, Hayton MJ. Tumour necrosis factor α antagonists and early post-operative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2005;64:650-1.
- Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, Lohse A, Lehuède G, Garbuio P, et al. Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor α treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1378-9.

6. Zwangerschap en borstvoeding

Uitgangsvragen

1. Wat is het juiste medische beleid bij een kinderwens van patiënten met reumatoïde artritis: welke medicatie dient wanneer te worden gestopt?
2. Beleid rond partus (bijvoorbeeld bij corticosteroïdgebruik: stress-schema?)
3. Wat is het medische beleid tijdens het geven van borstvoeding door patiënten met reumatoïde artritis?

6.1 Wat is het juiste medische beleid bij een kinderwens van patiënten met reumatoïde artritis: welke medicatie dient wanneer te worden gestopt?

Inleiding

De ziekteactiviteit van reumatoïde artritis (RA) tijdens zwangerschap is niet voorspelbaar, de meerderheid van de vrouwen ervaart verbetering van de ziekteactiviteit, een ander deel ervaart verslechtering of geen wijziging in de ziekteactiviteit. Het beleid bij RA en kinderwens of zwangerschap vereist een afweging tussen de noodzaak voor anti-reumatische farmacotherapie, de potentieel schadelijke effecten van farmacotherapie voor de ongeboren vrucht en de neonat en de aanwezigheid van veilige alternatieven voor behandeling. Een gestructureerd overzicht van de aanwezige bewijslast rond veiligheid/schadelijkheid ondersteunt het maken van deze afweging.

Samenvatting van de literatuur

Systematiek beoordeling veiligheid geneesmiddelen bij zwangerschap

Wereldwijd hebben verschillende organisaties systemen opgezet ter bepaling van de potentiële schadelijkheid van het gebruik van een geneesmiddel tijdens zwangerschap. Het Zweedse classificatiesysteem (Drug Information Ltd. 1999) en het classificatiesysteem van de FDA (Briggs 2002) zijn het meest gebruikt (*tabellen 1 en 2 in de bijlage*). Naar de indeling van deze classificaties wordt in het onderstaande verwezen. Een overzicht per geneesmiddel of geneesmiddelgroep is opgenomen in *tabel 3 in de bijlage*.

In de dagelijkse praktijk is een relativering van de classificatie op zijn plaats. Steeds zal het nut van het geneesmiddel voor de moeder moeten worden afgewogen tegen de risico's voor de foetus. Bij twijfel aan het nut voor de moeder dient het middel niet te worden voorgeschreven. Dat het geneesmiddel is geclassificeerd als D, betekent niet altijd dat het tijdens zwangerschap absoluut gecontra-indiceerd is. Aangezien de Zweedse en Australische classificaties niet meer worden bijgehouden, is het de bedoeling dat

in Nederland de afdeling Teratologie van het RIVM, CBG, WINAP en stichting Health Base hierover adviezen zullen uitbrengen. De CFH heeft voor 2005 nog gekozen voor opname van deze classificatie naast handhaving van de – op de registertekst gebaseerde – beschrijvingen in de preparaatteksten, aangezien dat de informatie is die de patiënt kan lezen in de bijsluiter. De Zweedse classificatie en de beschrijvingen in de huidige preparaatteksten kunnen namelijk tot afwijkende conclusies leiden.

Wat betreft de aangehaalde bewijslast voor adviezen is er specifiek op gelet dat het gehanteerde doseerniveau in de betreffende manuscripten herkenbaar is voor de behandeling van RA.

NSAID's

Het Zweedse en het FDA-classificatiesysteem categoriseren NSAID's (ibuprofen, diclofenac en naproxen) als C respectievelijk B.

NSAID's vernauwen de ductus arteriosus, waardoor bij de foetus pulmonale hypertensie kan optreden. Bij staken van de NSAID's verwijdt de ductus arteriosus zich weer binnen 48 uur (Moise 1988). Verder kunnen NSAID's de nierfunctie van de foetus negatief beïnvloeden, met als mogelijke gevolgen neonatale anurie en oligohydramniosis. Ten slotte kunnen NSAID's ten tijde van de bevalling aanleiding geven tot weeënremming en een verhoogde kans op bloedingen. Derhalve zijn NSAID's gecontra-indiceerd voor gebruik tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

NSAID's hebben een negatief effect op de fertiliteit door het optreden van het 'luteinised unruptured follicle syndrome' (LUF-syndroom). De incidentie van het LUF-syndroom blijkt met een factor vijf te zijn verhoogd bij vrouwen die een NSAID hebben gebruikt (Stone 2002).

De Europese registratieautoriteiten hebben in 2004 geadviseerd NSAID's ook bij kinderwens en in het eerste en tweede trimester slechts toe te passen als daarvoor een medische noodzaak is en dan in een zo laag mogelijke dosering voor een zo kort mogelijke periode (CBG 2005). Aanleiding voor deze waarschuwing zijn de grotere kans op miskramen, hartafwijkingen en gastroschisis bij gebruik van NSAID's in de vroege fasen van de zwangerschap (Nielsen 2001, Ericson 2001, Chan LY 2001). De kans op een miskraam is afhankelijk van de periode tussen inname van het NSAID en de duur van de zwangerschap met een 'adjusted' odds ratio van 6,99 in de eerste week na inname aflopend tot 1,26 na 10-12 weken (Nielsen 2001). Aanwijzingen over het vaker optreden van gastroschisis beperken zich tot het gebruik van salicylaten in analgetische doseringen (Werler 2002, Martinez-Frias 1997). De EMEA-waarschuwing aangaande het vaker optreden van hartafwijkingen spreekt over een risico dat is verhoogd van minder dan 1% naar 1,5% (CBG 2005). Een Brits prospectief follow-uponderzoek van 2557 geboorten waarbij sprake was van gebruik van NSAID's in het eerste trimester, toonde een relatief risico wat betreft het optreden van hartafwijkingen respectievelijk gespleten gehemelte van 1,86 (95%-BI 1,32-2,62) respectievelijk 2,61 (95%-BI 1,01-6,78) in vergelijking met de landelijk verwachte incidentie (Ericson 2001). Een klein, vergelijkend onderzoek van 88 zwangerschappen waarbij 45 vrouwen een NSAID gebruikten tijdens de zwangerschap, liet geen verschillen zien in zwangerschapsuitkomst, beval-

lingsduur, complicaties tijdens de bevalling of gezondheid van de neonat (Ostensen 1996). Van de specifieke COX-2-remmers is geen voor- of nadeel gebleken wat betreft de veiligheid bij toepassing tijdens de zwangerschap.

Corticosteroiden

In de huidige reumatologische praktijk wordt bij de keuze voor een corticosteroid bij voorkeur gebruikgemaakt van prednis(ol)on. Op grond van farmacokinetische overwegingen is deze voorkeur binnen de groep corticosteroiden ook tijdens de zwangerschap verdedigbaar (Blanford 1977, Janssen 2000, Temprano 2005). Prednis(ol)on wordt na maternale toediening door placentair 11 β -dehydrogenase afgebroken tot inactieve metabolieten. De foetus wordt blootgesteld aan ongeveer 10% van de maternale dosis. Voor de gefluorineerde corticosteroiden, bijvoorbeeld dexamethason en betamethason, vindt deze placentaire afbraak niet plaats, hetgeen leidt tot hogere blootstelling voor de foetus aan matернаal toegediende corticosteroiden. Ondanks de beperkte foetale blootstelling aan matернаal toegediend prednis(ol)on wordt geadviseerd de neonat te beoordelen op bijnierschorsinsufficiëntie en bestaande infecties (Janssen 2000). Het Zweedse en het FDA-classificatiesysteem categoriseren prednis(ol)on als C respectievelijk B. Een meta-analyse vond een verhoogde incidentie van een gespleten gehemelte bij gebruik van corticosteroiden tijdens de zwangerschap (Park-Wyllie 2000). De auteurs adviseren om hoge doseringen prednison (1-2 mg/kg) te vermijden tijdens het eerste trimester. Deze doseringen zijn hoger dan de gebruikelijke onderhoudsdoseringen voor RA. De potentiële bijwerkingen van corticosteroiden tijdens de zwangerschap verschillen niet ten opzichte van de niet-zwangere situatie. Van lokale (intra-artculaire) toepassing van corticosteroiden is bekend dat systemische blootstelling plaatsvindt. Uitkomstenonderzoek na toediening van intra-artculaire corticosteroiden voor RA tijdens de zwangerschap ontbreekt.

DMARD's

'Disease modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) zijn de hoeksteen van de farmacotherapeutische behandeling van RA. Veel patiënten met RA zullen derhalve met deze klasse geneesmiddelen worden behandeld. Per DMARD zal onderstaand worden ingegaan op de veiligheid van gebruik tijdens zwangerschap. Voor enkele DMARD's zijn casus gepubliceerd, meestal op basis van een gecompliceerd beloop van de zwangerschap of aangeboren afwijkingen van de neonat.

Methotrexaat

Methotrexaat (MTX) heeft geen negatieve invloed op de vrouwelijke fertiliteit (Schilsky 1980, Rustin 1984). Bij mannen kan MTX echter reversibele steriliteit induceren (Sussman 1980). Bij kinderwens dient MTX, door zowel man als vrouw, minimaal drie maanden voor conceptie te zijn gestopt. MTX wordt in de Zweedse en FDA-zwangerschapsclassificaties benoemd als middel met een bekende teratogene werking. Informatie over de toxiciteit van MTX tijdens de zwangerschap is vooral afkomstig vanuit de behandeling van maligniteiten en dan vaak in combinatie met

andere cytotoxische middelen, of als abortivum (Hausknecht 1995). Karakteristieke malformaties ten gevolge van MTX-gebruik tijdens de zwangerschap betreffen cranio-faciale defecten en afwijkingen van de ledematen ('aminopterinesyndroom'). Verder worden hartafwijkingen en afwijkingen van het centraal zenuwstelsel, zoals anencefalie, hydrocefalie en meningomyelokèle (Milunsky 1968, Powell 1971), gezien. Publicaties over de uitkomsten van twee series zwangerschappen (n=10 en n=14) met blootstelling aan lage doses MTX laten in het ene geval geen aangeboren afwijkingen zien en in het andere geval wel (Kozlowski 1990, Donnenfeld 1994). Aan een prospectieve follow-up van 28 zwangerschappen met blootstelling aan MTX in het eerste trimester konden geen definitieve conclusies worden verbonden. Naast vier miskramen en vijf electieve zwangerschapsbeëindigingen werden 19 kinderen levend geboren met geboortegewichten binnen de verwachte range (Lewden 2004).

Sulfasalazine

Sulfasalazine is in verband gebracht met irreversibele mannelijke infertiliteit, in relatie tot oligospermie, een verhoogd aantal abnormale vormen en een verminderde spermamobiliteit (Riley 1987, Toovey 1981).

Het Zweedse en het FDA-classificatiesysteem categoriseren sulfasalazine als A respectievelijk B. In een 'population-based' patiëntcontroleonderzoek werd geen verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen gevonden in een populatie die was blootgesteld aan sulfasalazine tijdens de zwangerschap (OR 1,2 (95%-BI 0,6-2,1)) (Nørgard 2001). Een ander patiëntcontroleonderzoek uit Zweden, naar geneesmiddelgebruik tijdens de zwangerschap, gaf geen aanwijzingen voor een verhoogde incidentie van een gespleten gehemelte (Kallen 2003).

Leflunomide

Het Zweedse en het FDA-classificatiesysteem categoriseren leflunomide als D respectievelijk X. In dierproeven is leflunomide teratogeen gebleken (EMA 2006). Bij aanvang van de behandeling bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient een zwangerschapstest te worden uitgevoerd met een negatief resultaat. In het algemeen worden contraceptieve maatregelen geadviseerd voor en tijdens de behandeling en tot twee jaar na stoppen van de behandeling met leflunomide. Na twee jaar dient de plasmaspiegel van A77 1726 lager dan 0,02 mg/l te zijn. Er zijn geen specifieke gegevens bekend over een verhoogd risico van foetale toxiciteit die door de vader wordt overgebracht. Om het risico te minimaliseren wordt, net als bij vrouwen, geadviseerd bij bestaande kinderwens en de onmogelijkheid om twee jaar te wachten de 'wash-out'-procedure toe te passen. Deze procedure bestaat uit toediening van 8 gram cholestyramine driemaal daags gedurende 11 dagen. Na deze procedure dient de plasmaconcentratie van de actieve metabooliet van leflunomide, A77 1726, <0,02 mg/l te zijn. De plasmaconcentratie A77 1726 dient te worden bepaald in twee, minimaal twee weken uit elkaar liggende, tests (Brent 2001). Na behandeling met cholestyramine dient drie menstruele cycli te worden gewacht voor een poging tot zwanger worden wordt ondernomen.

Hydroxychloroquine

Het Zweedse en het FDA-classificatiesysteem categoriseren hydroxychloroquine als B3 respectievelijk C. Informatie over de veiligheid van hydroxychloroquine tijdens de zwangerschap komt vooral voort uit casusseries (125 zwangerschappen) (Levy 1991, Buchanan 1992, Parke 1996, Levy 2001, Klinger 2001, Motta 2005) en kleine patiëntcontroleonderzoeken (169 zwangerschappen met blootstelling aan hydroxychloroquine en 123 controlezwangerschappen) (Buchanan 1996, Costedoat-Chalmeau 2003), waarbij hydroxychloroquine werd toegepast voor de behandeling van systemische lupus erythematoses (SLE). Geen van de casusseries of patiëntcontroleonderzoeken liet een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen zien. Vanwege de bekende oculotoxiciteit van hydroxychloroquine is daar in de casusseries en patiëntcontroleonderzoeken specifieke aandacht voor geweest. Hierbij werd geen verhoogde incidentie van oculaire afwijkingen vastgesteld.

Azathioprine

Het Zweedse en het FDA-classificatiesysteem categoriseren azathioprine als D. Informatie over schadelijkheid bij gebruik tijdens zwangerschap komt voornamelijk uit de transplantatiegeneeskunde of de behandeling van inflammatoire darmziekten. Azathioprine lijkt geen effect te hebben op de fertiliteit. Een onderzoek liet een niet-significant verhoogde incidentie van gehemelte-afwijkingen zien ('adjusted' OR 1,8 (95%-BI 0,7-5,0)) (Nørgard 2004). De foetale lever is, door het ontbreken van het enzym inosinaatpyrofosforylase, niet in staat azathioprine en de actieve metabooliet van azathioprine, mercaptopurine, om te zetten in de actieve metaboliëten (Nørgard 2003). De foetus is hierdoor mogelijk beschermd tegen de teratogene effecten van azathioprine (Rudolph 1979). Recente casusbeschrijvingen laten echter zien dat een van de metaboliëten van azathioprine, 6-thioguanine, wel aantoonbaar is in neonataal bloed na de bevalling (De Boer 2006). De klinisch relevantie van deze bevinding is vooralsnog onduidelijk. Enkele (retrospectieve) follow-uponderzoeken laten geen verhoogde incidentie zien van aangeboren afwijkingen of een gecompliceerd beloop van de zwangerschap (Francella 2003, Moskovitz 2004, Heneghan 2001, Alstead 1990). Een recente follow-up van negen zwangerschappen met blootstelling aan azathioprine in de periode van 30 dagen voor conceptie en het eerste trimester en 10 zwangerschappen met blootstelling gedurende de hele zwangerschap liet een verhoogde incidentie zien van aangeboren afwijkingen (OR 6,7 (95%-BI 1,4-32,4), perinatale mortaliteit (OR 20,0 (2,5-161,4)) en vroeggeboorten (OR 6,6 (1,7-25,9)) (Nørgard 2003).

Goudzouten

Het Zweedse classificatiesysteem categoriseert oraal auranofine en aurothiomalaat als B2. De productinformatie van de preparaten geeft aan dat de goudpreparaten in dieronderzoeken teratogeen zijn gebleken. Onderzoek in humane situaties is te beperkt om uitspraken te kunnen doen. Wel is bekend dat goudzouten de placenta passeren en zijn aangetroffen in de foetale lever en nieren (Rocker 1976, Cohen 1973).

Cyclofosfamide

Het Zweedse en het FDA-classificatiesysteem categoriseren cyclofosfamide als D. Vanwege een verminderde fertiliteit (amenorroe), een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen en achterblijvende foetale groei, is cyclofosfamide gecontra-indiceerd bij gebruik tijdens de zwangerschap (Wang 1995, Boumpas 1993, Enns 1999, Briggs 2002). Cyclofosfamide dient minimaal drie maanden voor de conceptie te worden gestaakt (Janssen 2000). Bij levensbedreigende RA is behandeling met cyclofosfamide in het tweede en derde trimester een mogelijkheid, daar het risico van aangeboren afwijkingen in die trimesters niet meer aanwezig is (Janssen 2000).

Ciclosporine A

Het Zweedse en het FDA-classificatiesysteem categoriseren ciclosporine als B1 respectievelijk C. Een meta-analyse, veelal met casussen binnen de transplantatiegeneeskunde, concludeert dat ciclosporine niet teratogeen is (Bar Oz 2001). In deze meta-analyse wordt, op basis van een totaal van 410 casus, een niet-significant verhoogde kans op aangeboren afwijkingen gevonden (OR 3,83 (95%-BI 0,75-19,6). De ‘overall’-prevalentie van aangeboren afwijkingen betrof 4,1%, hetgeen niet verschilt van het algemene populatiegemiddelde. Behandeling van RA tijdens zwangerschap met ciclosporine A werd in een review acceptabel geacht in geval van ernstige of levensbedreigende ziekte (Janssen 2000).

Tumornecrosefactor (TNF)α-antagonisten

Het Zweedse en het FDA classificatiesysteem categoriseren de TNFα-antagonisten als B1 (etanercept), C (infliximab) respectievelijk B. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor teratogeniteit, hoewel de ervaring met de TNFα-antagonisten nog beperkt is. Een registratie van de fabrikant van infliximab liet bij 133 zwangerschappen geen verhoogde incidentie zien van aangeboren afwijkingen in vergelijking met het verwachte gemiddelde voor de algemene populatie (Katz 2004). De registratiehouders van adalimumab respectievelijk infliximab adviseren om tijdens vijf (adalimumab) of zes (infliximab) maanden na einde van het gebruik van de betreffende TNFα-antagonist adequate anticonceptie te handhaven. Goede onderbouwing van deze adviezen en genoemde termijnen ontbreekt.

Anakinra

Het Zweedse en het FDA-classificatiesysteem categoriseren anakinra als B1 respectievelijk B. Dieronderzoek geeft geen aanwijzingen voor een verminderde fertiliteit of een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen. Er is geen informatie beschikbaar voor de humane situatie.

Rituximab

Het Zweedse en het FDA-classificatiesysteem categoriseren rituximab als B2 respectievelijk C. Er zijn twee casusbeschrijvingen gepubliceerd. Een casus kende een ongecompliceerd beloop (Kimby 2004), in de andere casus was sprake van voorbijgaande granulocytopenie en trombopenie bij de neonat (Herold 2001).

Conclusie

Het beloop van RA in de tijd kent perioden van remissies en exacerbaties. Ook in geval van zwangerschap kan de ziekteactiviteit veranderen. Voor de individuele patiënt is niet aan te geven op welke manier en in welke mate de RA-ziekteactiviteit zich zal ontwikkelen tijdens de zwangerschap. Daar de meerderheid van de patiënten tijdens de zwangerschap een verlaging van de ziekteactiviteit ervaart, is het uitgangspunt om farmacotherapie te staken dan wel de dosering tot een zo laag mogelijk niveau terug te brengen, een plausibele mogelijkheid. Echter, niet in alle gevallen zal het staken van farmacotherapie om enige vorm van schade te voorkomen het beleid van voorkeur kunnen zijn.

Casuïstiek geeft geen informatie over een mogelijk verhoogde incidentie van complicaties bij gebruik van een DMARD tijdens de zwangerschap. Voor onderzoek naar de teratogene effecten van geneesmiddelen zijn follow-uponderzoeken (met name voor identificatie van hoogrisicoteratogenen) en patiëntcontroleonderzoeken (vooral voor identificatie van middenrisicoteratogenen) de onderzoeksmethodes van voorkeur (Mitchell 2003). Ook op basis van positieve resultaten van deze onderzoeken blijft het risico van teratogene effecten bestaan. Redenen hiervoor zijn de mogelijkheden voor selectie-‘bias’ in de gepresenteerde casus en de mogelijk lage incidentie van teratogene effecten die kan leiden tot het niet-herkennen van een bestaand probleem door inadequate groepsgrootte. Betreffende veiligheid bij kinderwens en zwangerschap zijn derhalve slechts uitspraken te doen op basis van suboptimale bewijslast. In overleg met de geïnformeerde patiënt dient derhalve te worden bepaald voor welke farmacotherapeutische mogelijkheden zal worden gekozen.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat NSAID's de vruchtbaarheid verminderen. <i>B Stone 2002</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat NSAID's bij de foetus pulmonale hypertensie en benauwdheid kunnen veroorzaken. <i>C Moise 1988</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat NSAID's tijdens de bevalling aanleiding kunnen geven tot weënnremming en bloedingen. <i>C Moise 1988</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat gebruik van NSAID's in het eerste of tweede trimester kan leiden tot een verhoogde incidentie van neonatale hart-afwijkingen, gastroschisis en miskramen. <i>C Ericson 2001, Nielsen 2001</i>
Niveau 3	Het gebruik van methotrexaat tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een grotere kans op een gecompliceerd zwangerschapsbeloop en een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen. <i>C Donnenfeld 1994, Hausknecht 1995, Kozlowski 1990, Lweden 2004, Milunsky 1968, Powell 1971</i>
Niveau 3	Het gebruik van leflunomide tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een grotere kans op een gecompliceerd zwangerschapsbeloop of een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen. <i>C EMEA 2006</i>
Niveau 3	Het gebruik van cyclofosfamide tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een grotere kans op een gecompliceerd zwangerschapsbeloop of een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen. <i>C Boumpas 1993, Briggs 2002, Enns 1999, Wang 1995</i>
Niveau 3	Het is aannemelijk dat sulfasalazine niet leidt tot een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen. <i>B Nørgard 2001</i>
Niveau 3	Het is aannemelijk dat hydroxochloroquine niet leidt tot een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen. <i>B Buchanan 1996, Costedoat-Chalmeau 2003</i>
Niveau 3	Gebruik van ciclosporine tijdens de zwangerschap wordt acceptabel geacht bij ernstige of levensbedreigende ziekte <i>C Janssen 2000</i>

Niveau 4	De werkgroepleden zijn van mening dat op basis van de beschikbare bewijslast azathioprine kan worden overwogen voor behandeling van reumatoïde artritis tijdens de zwangerschap. De voor- en nadelen van deze behandeling dienen in voorkomende gevallen met de patiënt te worden besproken. <i>D Francella 2003, Moskovitz 2004, Norgard 2003</i>
Niveau 4	De werkgroepleden zijn van mening dat het gebruik van goudzouten, TNF α -blokkers, anakinra en rituximab is af te raden tijdens de zwangerschap omdat geen gegevens over de veiligheid bij mensen beschikbaar zijn.

Aanbevelingen

- Indien een corticosteroïd is geïndiceerd bij patiënten met reumatoïde artritis tijdens zwangerschap, gaat de voorkeur uit naar prednis(ol)on boven dexamethason.
- Staken van behandeling met NSAID's, corticosteroïden en DMARD's bij kinderwens of zwangerschap heeft de voorkeur boven continueren van de behandeling.
- NSAID's zijn vooral gecontra-indiceerd in het derde trimester van de zwangerschap.
- Bij een duidelijke indicatie voor het voortzetten van farmacotherapie bij kinderwens of zwangerschap dienen de potentiële risico's van de medicatie te worden afgewogen tegen de potentiële risico's van actieve ziekte.
- Bij kinderwens dient het gebruik van de volgende DMARD's te worden gestaakt gedurende de genoemde periode tot de geplande conceptie: methotrexaat (drie maanden), leflunomide (twee jaar, of 'wash-out' tot plasmaconcentratie actieve metaboliet <0,02 mg/l), cyclofosfamide (drie maanden), TNF α -antagonisten (vijf tot zes maanden afhankelijk van preparaat), goudzouten, anakinra, rituximab (geen termijn bekend).
- Ook in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap dient stopzetten van de behandeling met NSAID's te worden overwogen.
- Bij de keuze voor het continueren van de farmacotherapie wordt gekozen voor een zo laag mogelijke dosering van een middel waarvan gegevens bekend zijn over de risico's bij gebruik tijdens de zwangerschap.
- Indien een DMARD is geïndiceerd tijdens de zwangerschap, komen sulfasalazine, hydroxychloroquine en eventueel azathioprine in aanmerking.

- Het gebruik van goudzouten, TNF α -blokkers, anakinra en rituximab tijdens de zwangerschap wordt afgeraden omdat geen gegevens over de veiligheid bij mensen beschikbaar zijn.
- Het gebruik van methotrexaat, leflunomide en cyclofosfamide tijdens de zwangerschap wordt sterk afgeraden vanwege een grotere kans op een gecompliceerd zwangerschapsbeloop of een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen.

Literatuur

- Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:443-6.
- Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after ciclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051-5.
- Blanford AT, Murphy BP. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1977;27:264-7.
- Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:366-9.
- Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava): a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001;63:106-12.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002.
- Buchanan NM, Khamashta MA, Morton KE, Kerslake S, Baguley EA, Hughes GR. A study of 100 high risk lupus pregnancies. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:192-4.
- Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GR. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996;55:486-8.
- CBG 2005. Het gebruik van acetylsalicylzuur (ASA) en NSAID's gedurende de zwangerschap en de (mogelijke) invloed op de vruchtbaarheid van de vrouw. Den Haag: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; 22 september 2005. www.cbg-meb.nl/nl/nieuws/index.htm. Geraadpleegd op 23 maart 2006.
- Chan LY, Yuen PM. Risk of miscarriage in pregnant users of NSAIDs. More information is needed to be able to interpret study's results. *BMJ* 2001;322:1365-6.
- Cohen DL, Orzel J, Taylor A. Infants of mothers receiving gold therapy. *Arthritis Rheum* 1973;16:777-8.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong du LT, Sebbough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003;48:3207-11.
- De Boer NK, Jarbandhan SV, De Graaf P, Mulder CJ, Van Elburg RM, Van Bodegraven AA. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1390-2.
- Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994;49:79-81.
- Drug Information Ltd 1999. Classification of medicinal products for use during pregnancy and lactation: The Swedish systems. Kungsbacka: LINFO, Drug Information Ltd, 1999.

- EMEA 2006. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/arava/arava.htm> (geraadpleegd op 23 maart 2006).
- Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan Catts Z, Cox VA, Golabi M. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 1999;86:237-41.
- Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371-5.
- Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9-17.
- Hausknecht RU. Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N Engl J Med* 1995;333:537-40.
- Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97-102.
- Herold M, Schnohr S, Bitttrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001;19:3439.
- Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Int Med* 2000;160:610-9.
- Kallen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40:624-8.
- Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385-92.
- Kimby E, Sverrisdottir A, Elinder G. Safety of rituximab therapy during the first trimester of pregnancy: a case history. *Eur J Haematol* 2004;72:292-5.
- Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer KA, Koren G, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001;358:813-4.
- Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589-92.
- Levy M, Buskila D, Gladman DD, Urowitz MB, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Am J Perinatol* 1991;8:174-8.
- Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401-4.
- Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelve A, Carlier P, Descotes J. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol* 2004;31:2360-5.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L. Prenatal exposure to salicylates and gastroschisis: a case-control study. *Teratology* 1997;56:241-3.
- Milunsky A, Graef JW, Gaynor MF. Methotrexate-induced congenital malformations. *J Pediatr* 1968;72:790-5.
- Mitchell AA. Systematic identification of drugs that can cause birth defects – a new opportunity. *N Engl J Med* 2003;349:2556-9.
- Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988;319:327-31.
- Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:656-61.
- Motta M, Tincani A, Faden D, Zinzini E, Lojcono A, Marchesi A, et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005;25:86-9.

- Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-70.
- Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:483-6.
- Norgard B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sorensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:827-34.
- Norgard B, Pedersen L, Jacobsen J, Rasmussen SN, Sorensen HT. The risk of congenital abnormalities in children fathered by men treated with azathioprine or mercaptopurine before conception. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:679-85.
- Ostensen M, Ostensen H. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in pregnant patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996;23:1045-9.
- Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:1715-8.
- Park-Wyllie L. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids. *Teratology* 2000;62:385-92.
- Powell HR, Ekert H. Methotrexate-induced congenital malformations. *Med J Aust* 1971;2:1076-7.
- Riley SA, Lecarpentier J, Mani V, Goodman MJ, Mandal BK, Turnberg LA. Sulphasalazine induced seminal abnormalities in ulcerative colitis: results of mesalazine substitution. *Gut* 1987;28:1008-12.
- Rocker I, Henderson WJ. Transfer of gold from mother to fetus. *Lancet* 1976;2:1246.
- Rudolph JE, Schweizer RT, Bartus SA. Pregnancy in renal transplant patients: a review. *Transplantation* 1979;27:26-9.
- Rustin GJ, Booth M, Dent J, Salt S, Rustin F, Bagshawe KD. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. *Br Med J* 1984;288:103-6.
- Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ, Young RC. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med* 1980;93:109-14.
- Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf* 2002;25:545-51.
- Sussman A, Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980;116:215-7.
- Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:112-21.
- Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. *Gut* 1981;22:445-51.
- Wang CL, Wang F, Bosco JJ. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:11-4.
- Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002;155:26-31.

6.2 Beleid rond partus (bijvoorbeeld bij glucocorticosteroïdgebruik: stress-schema?)

Inleiding

De geboorte van een kind is een stressvolle gebeurtenis voor zowel de zwangere als het kind. Als de zwangere daarbij reumatoïde artritis heeft, is het van belang om vóór aanvang van de partus te onderzoeken of er extra maatregelen rondom de partus noodzakelijk zijn. Dit hoofdstuk zal nader ingaan op eventueel extra medicamenteuze maatregelen rondom de partus en op de keuze voor de locatie van de bevalling (thuis of in het ziekenhuis).

Samenvatting van de literatuur

De adviezen voor medicatie tijdens zwangerschap, zoals geformuleerd in het voorafgaande hoofdstuk, gelden logischerwijs onveranderd voor de periode rondom de partus. Extra aandachtspunten voor de zwangere met RA ten tijde van de partus is het beleid ten aanzien van pijnstilling en de eventuele noodzaak tot een stress-schema corticosteroïden.

Er zijn geen studies gevonden die rapporteren dat het pijnstillingsbeleid (medicatie en/of epiduraal anesthesie) rondom de partus bij zwangeren met RA zou moeten verschillen van het beleid bij gezonde zwangeren. Anderzijds zijn er in de literatuur evenmin aanwijzingen gevonden dat dit reguliere pijnstillingsbeleid tot een hoger aantal complicaties leidt bij zwangeren met RA. Zoals in het vorige hoofdstuk al aangegeven is het gebruik van NSAID's in het laatste trimester van de zwangerschap om diverse redenen gecontra-indiceerd. NSAID's vormen dan ook geen onderdeel van het reguliere pijnstillingsregime rondom de partus bij de gezonde zwangere.

De verschillende fases van de partus (ontsluiting en uitdrijvingsfase) zijn gerelateerd aan hogere cortisolspiegels bij zowel de zwangere als het kind (Mastorakos 2000, Goldkrand 1976, Talbert 1977, Hercz 1990). Zoals al aangegeven in *paragraaf 5.3* (peri-operatief corticosteroïdregime), kan chronisch corticosteroïdgebruik de hypothalamus-hypofyse-bijnieras onderdrukken, waarbij er in periodes van stress mogelijk onvoldoende stijging van het plasma cortisol optreedt. Diverse auteurs menen dat het voor de hand ligt zwangeren die chronisch corticosteroïden gebruiken, een stress-schema corticosteroïden voor te schrijven bij aanvang van de weeënactiviteit (Ostesen 1994, Powrie 2006, Lockshin 1998). Ostensen rapporteert de uitkomsten van een recente consensus bijeenkomst van internationale experts met als onderwerp de effecten van het gebruik van anti-inflammatoire medicatie bij reumatische ziekten gedurende de zwangerschap en lactatie. Hieruit volgt de aanbeveling om stress-doses hydrocortison voor te schrijven bij de bevalling van patiënten met langdurig corticosteroïdgebruik (Ostensen 2006).

Geen van de auteurs gaat echter in op de vraag welke stress doses corticosteroïden rondom de partus gewenst zijn, evenals er geen studies zijn die onderzocht hebben wat de fysiologische hoeveelheid cortisol is die ten tijde van de partus extra wordt uitgescheiden door moeder en kind.

Er zijn slechts twee studies verricht waarin specifiek is gekeken naar zwangerschapscomplicaties en foetale uitkomst van zwangeren met RA. In een prospectieve case-controlstudie onderzochten Bowden et al. in Manchester de effecten van inflammatoire polyarthritis gedurende de zwangerschap op foetale uitkomst (Bowden 2001). Honderddrieëndertig vrouwen met RA of niet nader gedifferentieerde inflammatoire polyarthritis werden gevolgd vanaf het eind van de zwangerschap tot acht maanden postpartum. Vergelijkbare controle zwangeren (103) werden verkregen via lokale huisartsen. Bowden vond een lager neonataal geboortegewicht in de groep van vrouwen met artritis (3,3 kg versus 3,5 kg), hetgeen met name werd bepaald door de vrouwen met actieve artritis gedurende de zwangerschap. In een retrospectieve studie van Reed et al. in Washington State worden zwangerschapscomplicaties en foetale uitkomst vergeleken tussen een cohort van 243 zwangeren met RA, en een cohort van 2559 gezonde zwangeren (Reed 2006). Kinderen van zwangeren met RA werden vaker per sectio caesarea of te vroeg geboren. De trend dat kinderen van zwangeren met RA een lager geboortegewicht hadden bleek gerelateerd aan de verhoogde kans op vroeggeboorte. De kans dat de kinderen langer dan drie dagen opgenomen moesten blijven was significant hoger voor de zwangeren met RA (Reed 2006). De auteurs geven zelf al aan dat nu prospectieve studies nodig zijn om deze verbanden te bevestigen en te kijken of er een verband bestaat tussen ziekte-ernst en voorgeschreven medicatie enerzijds en een ongunstige foetale uitkomst anderzijds.

Hoe deze beperkte gegevens te transformeren naar de Nederlandse situatie waarin een thuisbevalling, in tegenstelling tot het buitenland, zeker geen uitzondering is? In Nederland gaat men ervan uit dat zwangerschap en bevalling medisch gezien fysiologische processen zijn, waarbij ingrijpen niet nodig is totdat het tegendeel blijkt. Alleen als vastgesteld is dat er bepaalde medische risico's aanwezig zijn die een verblijf in het ziekenhuis noodzakelijk maken, krijgt de zwangere een medische indicatie en zal ze in het ziekenhuis moeten bevallen. Op basis van de beschikbare literatuur zullen momenteel niet alle zwangeren met RA een strikte medische indicatie krijgen. In die gevallen heeft de reumatoloog in samenspraak met de gynaecoloog een duidelijk adviserende taak en zullen zij, samen met de zwangere, per individuele casus een beslissing moeten formuleren ten aanzien van de locatie van de bevalling.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de verschillende fases van de partus (ontsluiting en uitdrijvingsfase) gerelateerd zijn aan hogere cortisolspiegels bij zowel de zwangere als het kind. <i>Mastorakos 2000, Goldkrand 1976, Talbert 1977, Hercz 1990</i>
----------	--

Niveau 4	Er is internationaal consensus om aan zwangeren die chronisch corticosteroïden gebruiken, een stressschema corticosteroïden voor te schrijven ten tijde van de partus. <i>Ostensen 1994, Lockshin 1998, Ostensen 2006, Powrie 2006</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat kinderen van zwangeren met RA vaker per sectio cesarea of te vroeg worden geboren en een hogere kans hebben op een ziekenhuisopname van langer dan drie dagen. <i>Reed 2006</i>

Aanbevelingen

Bij patiënten die chronisch corticosteroïden hebben gebruikt in de zwangerschap wordt een stress-schema corticosteroïden aanbevolen bij aanvang van de weeënactiviteit. De hoogte en duur van de dosering is niet duidelijk. De tabel in paragraaf 5.3 kan een richtlijn zijn waarbij de werkgroep van mening is dat, afhankelijk van duur en een eventueel gecompliceerd beloop, de partus als middelgrote tot grote ingreep kan worden beschouwd.

Op grond van de beschikbare literatuur is er geen eenduidige keuze te formuleren voor de zwangere met RA ten aanzien van een ziekenhuis- dan wel een thuisbevalling. In voorkomende gevallen heeft de reumatoloog met de gynaecoloog een duidelijk adviserende taak om in samenspraak met de patiënte een keuze te maken.

Literatuur

- Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol* 2001;28:355-359.
- Goldkrand JW, Schulte RL, Messer RH. Maternal and fetal plasma cortisol levels at parturition. *Obstet Gynecol* 1976;47:41-45.
- Hercz P, Siklos P, Ungar L. Serum dehydroepiandrosterone and cortisol concentration in the maternal-fetoplacental hormonal system in elective caesarean section and spontaneous vaginal delivery in the 28th to 36th and 40th weeks of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1990;29:112-114.
- Lockshin MD, Sammaritano LR. Corticosteroids during pregnancy. *Scand J Rheumatol Suppl* 1998;107:136-138.
- Mastorakos G, Ilias I. Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the postpartum period. Postpartum-related disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:95-106.
- Ostensen M. Optimisation of antirheumatic drug treatment in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:486-503.
- Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.

- Powrie RO, Larson L, Miller M. Managing asthma in expectant mothers. *Treat Respir Med* 2006;5:1-10.
- Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Matern Child Health J* 2006;10:361-366.
- Talbert LM, Pearlman WH, Potter HD. Maternal and fetal serum levels of total cortisol and cortisone, unbound cortisol, and corticosteroid-binding globulin in vaginal delivery and cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:781-787.

6.3 Wat is het medische beleid tijdens het geven van borstvoeding door patiënten met reumatoïde artritis?

Inleiding

De neonat kan worden blootgesteld aan geneesmiddelen die door de moeder tijdens de lactatieperiode worden gebruikt. Het niet geven van borstvoeding is een mogelijkheid om deze blootstelling te voorkomen. Omdat aan het geven van borstvoeding echter belang wordt gehecht, zal deze mogelijkheid niet zonder meer de voorkeur verdienen. In voorkomende gevallen zal dus de hardheid van het belang van het continueren van medicatie en van het belang van het continueren van borstvoeding worden afgewogen tegen de potentieel negatieve effecten voor de pasgeborene.

Samenvatting van de literatuur

Systematiek beoordeling veiligheid geneesmiddelen bij zwangerschap

Voor de indeling van de compatibiliteit van geneesmiddelgebruik met het geven van borstvoeding is gebruikgemaakt van een internationaal naslagwerk (Briggs 2005) en een Nederlands naslagwerk (Informatorium Medicamentorum 2006; *tabel 4* in de bijlage). Een overzicht van de adviezen in deze naslagwerken per geneesmiddel(groep) wordt gegeven in *tabel 5* in de bijlage. Per preparaat wordt, waar relevant, voorafgaand een korte toelichting bij deze adviezen gegeven.

NSAID's

NSAID's zijn zwakke zuren en worden zeer beperkt uitgescheiden in de moedermelk met een pH van 6,9-7,6. Naproxen, ibuprofen en diclofenac zijn in kleine hoeveelheden in de moedermelk aangetoond (Micromedex 2006, Jansen 2000, Walter 1997). Echter, ander onderzoek faalt in het aantonen van meetbare concentraties NSAID's in de moedermelk, ondanks het gebruik van zeer gevoelige analysemethoden (Townsend 1984, Berglund 1984, Weibert 1982, Davies 1997). In een casusbeschrijving wordt de fractie van de maternale dosis die de neonat via de moedermelk ontvangt, geschat op 0,0008% (Walter 1997). Voor naproxen is de totale urinaire excretie van naproxen door de neonat berekend op 0,26% van de maternale dosis (Anoniem 2001). Door verdringing van bilirubine van bindingsplaatsen bestaat in theorie het risico van het optreden van geelzucht of kernicterus. Vanwege enterohepatische recirculatie dienen indomethacine en sulindac te worden vermeden bij het geven van borstvoeding. Ondanks

deze overwegingen worden NSAID's als ibuprofen, diclofenac en naproxen als verenigbaar beschouwd met het geven van borstvoeding.

Corticosteroiden

De corticosteroiden prednison, prednisolon en methylprednisolon worden in zeer beperkte hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. De maternale melk-plasmaratio bedraagt voor prednison ongeveer 0,16 (Bennett 1996) en 0,05-0,25 voor prednisolon (Ost 1985). Ongeveer 0,5% van de maternale dosis wordt door de neonat ingenomen via de borstvoeding (Schaefer 2001). Een ander onderzoek laat zien dat 0,25% van een intraveneus toegediende dosis in de moedermelk wordt uitgescheiden (Greenberger 1993). Prednison, prednisolon en methylprednisolon worden als verenigbaar met het geven van borstvoeding beschouwd.

DMARD's

Methotrexaat

Methotrexaat bereikt lage concentraties in de moedermelk, met een melk-plasmaratio van 0,08 (Johns 1972). De relevantie van deze concentraties voor de pasgeborene is onbekend. Vanwege de cytotoxische werking en de mogelijkheid tot cumulatie in neonataal weefsel wordt methotrexaatgebruik door de American Academy of Pediatrics als contra-indicatie beschouwd voor het geven van borstvoeding (Micromedex 2006, Jansen 2000, Anoniem 2001).

Sulfasalazine

Tot 2% van de orale dosering sulfasalazine wordt uitgescheiden in de moedermelk (Vorherr 1976). In de moedermelk worden concentraties bereikt van 30% (sulfasalazine) tot 40-50% (sulfapyridine) van de maternale serumconcentratie (Azad Kahn 1979, Jarnerot 1979). De hoeveelheden sulfasalazine en sulfapyridine die worden uitgescheiden in de moedermelk, vertegenwoordigen een risico van kernicterus dat als verwaarloosbaar wordt beschouwd (Micromedex 2006). Bij het gebruik van sulfasalazine kan borstvoeding worden overwogen (Nelson 1997). Er is een casusbeschrijving van bloederige diarree bij een pasgeborene wiens moeder 3 gram sulfasalazine gebruikte per dag. De pasgeborene werd uitsluitend met de borst gevoed. Na staken van het gebruik van sulfasalazine verdween de bloederige diarree bij het kind.

Leflunomide

Er zijn geen data beschikbaar over de mate van uitscheiding van leflunomide en de actieve metaboliet A77 1726 in moedermelk. Op basis van het lage molecuulgewicht van 270 is excretie in moedermelk mogelijk. Op basis van de theoretische mogelijkheid tot uitscheiding van relevante concentraties in de moedermelk en de potentieel nadelige effecten wordt het geven van borstvoeding tijdens gebruik van leflunomide ontraden (Temprano 2005).

Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. De in totaal met de moedermelk uitgescheiden fractie van de dosering van de moeder

varieert in twee casusbeschrijvingen van 0,0005% (Ostensen 1985) tot 0,35% (Nation 1984). De lange halfwaardetijd, 50 dagen in volbloed, weerspiegelt een trage uitscheiding en de mogelijkheid tot cumulatie in neonataal weefsel. Ondanks deze overweging beschouwt de American Academy of Pediatrics hydroxychloroquine verenigbaar met het geven van borstvoeding (Anoniem 2001).

Azathioprine

De actieve metabooliet van azathioprine, 6-mercaptopurine, wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk (Coulam 1982, Grekas 1984, EBPB 2002). Het geven van borstvoeding tijdens gebruik van azathioprine wordt afgeraden.

Goudzouten

Goud wordt in moedermelk uitgescheiden. De berekende neonatale dosis varieert sterk en ligt tussen 0,7% (Rooney 1987) en 20% van de ingenomen dosis (Ostensen 1986). Maternale melk-plasmaratio's variëren van 1,4 tot 10,4% (Bell 1976, Ostensen 1986). In een casus wordt beschreven dat in neonatale rode bloedcellen meetbare concentraties goud werden aangetroffen (Blau 1973). De auteurs speculeren over een relatie tussen deze erythrocytaire goudconcentraties en het optreden van onbegrepen verschijnselen bij pasgeborenen van moeders die goud toegediend krijgen, zoals rash, nefritis, hepatitis en hematologische afwijkingen. Op basis van deze gegevens wordt het geven van borstvoeding tijdens gebruik van goudzouten afgeraden.

Cyclofosfamide

Cyclofosfamide gaat over in de moedermelk (Wiernik 1971). Er zijn twee casus beschreven van neonatale, mogelijk door cyclofosfamide geïnduceerde, toxiciteit na het geven van borstvoeding door moeders die cyclofosfamide in oncologische doseringen kregen toegediend (Durodola 1979, Amato 1977). Informatie over toepassing van cyclofosfamide in doseringen die gangbaar zijn bij de behandeling van reumatoïde artritis ontbreekt. Het geven van borstvoeding tijdens gebruik van cyclofosfamide wordt op grond van het bovenstaande afgeraden.

Ciclosporine A

Ciclosporine A wordt uitgescheiden in de moedermelk. Maternale melk-plasmaratio's variëren van 0,17 tot tot 1,40 (Flechner 1985, Lowenstein 1988, Ziegenhagen 1988, Moretti 2003). In een casus wordt een neonaat beschreven die gedurende 10,5 maanden uitsluitend via de borst werd gevoed en geen afwijkingen vertoonde tot een leeftijd van 12 maanden (Thiagarajan 2001). Een tweede casus liet geen afwijkingen zien bij een kind, blootgesteld aan ciclosporine A via de borstvoeding, tot aan de leeftijd van twee jaar (Thiru 1997). De totale neonatale dosis, uitgedrukt als fractie van de maternale dosis, wordt geschat op 0,2-2,1% (Moretti 2003). Het geven van borstvoeding tijdens gebruik van ciclosporine A wordt op grond van het bovenstaande afgeraden.

Tumornecrosefactor (TNF) α -antagonisten

Immunoglobulinen worden, ondanks hun hoge molecuulgewicht, uitgescheiden in de moedermelk. Echter, waarschijnlijk worden de immunoglobulinen onwerkzaam gemaakt in het maag-darmkanaal van de neonaat, waardoor geen systemische absorptie plaatsvindt. In een zogende neonaat werd geen detecteerbare serumconcentratie infliximab aangetoond (Peltier 2001). Infliximab wordt derhalve ofwel niet uitgescheiden in de moedermelk ofwel niet geabsorbeerd vanuit het maag-darmkanaal van de neonaat (Ostensen 2004). Van etanercept is uit één gevalbeschrijving bekend dat het wordt uitgescheiden in de moedermelk. Voor adalimumab zijn geen gegevens over uitscheiding in de moedermelk en gegevens over effecten bij de neonaat bekend.

Anakinra

Endogeen IL-1Ra wordt ondanks het hoge molecuulgewicht uitgescheiden in de moedermelk (Buescher 1996). De concentraties in de moedermelk zijn zelfs hoger dan de maternale serumconcentraties. Mogelijkheid draagt de aanwezigheid van IL-1Ra bij aan de anti-inflammatoire eigenschappen van moedermelk. Hoewel geen gerichte onderzoeken bekend zijn, wordt de aanwezigheid van maternaal IL-1Ra in moedermelk als aanwijzing beschouwd dat de toediening van anakinra verenigbaar is met het geven van borstvoeding.

Rituximab

Er is geen informatie beschikbaar over de uitscheiding van rituximab in de moedermelk en eventuele effecten op het kind na orale belasting. Om deze reden dient borstvoeding te worden ontraden bij behandeling met rituximab.

Conclusie

De gegevens over de (on)veiligheid van geneesmiddelen voor de behandeling van reumatoïde artritis tijdens het geven van borstvoeding komen veelal voort uit kinetische overwegingen en in een enkel geval uit casusbeschrijvingen. Systematisch onderzoek is, om voor de hand liggende redenen, niet voorhanden. De hardheid van het belang van het continueren van medicatie en het belang van het continueren van borstvoeding dient derhalve altijd te worden afgewogen tegen de potentieel negatieve effecten voor de pasgeborene. Algemene adviezen over het geven van borstvoeding tijdens gebruik van anti-reumatische geneesmiddelen door de moeder worden derhalve met terughoudendheid geformuleerd.

Conclusies

Niveau 3	Het is aannemelijk dat de NSAID's diclofenac, ibuprofen en naproxen verenigbaar zijn met het geven van borstvoeding. <i>Townsend 1984, Berglund 1984, Weibert 1982, Davies 1997</i>
----------	--

Niveau 3	Het is aannemelijk dat de corticosteroïden prednison en prednisolon verenigbaar zijn met het geven van borstvoeding. <i>Schaefer 2001</i>
Niveau 3	Het is aannemelijk dat van de DMARD's alleen hydroxychloroquine verenigbaar is met het geven van borstvoeding. <i>Anoniem 2001</i>
Niveau 4	TNF α -antagonisten zijn mogelijk verenigbaar met het geven van borstvoeding. <i>Ostensen 2004</i>
Niveau 4	IL-1Ra is mogelijk verenigbaar met het geven van borstvoeding. <i>Buescher 1996</i>

Aanbevelingen

- Tijdens het gebruik van de NSAID's ibuprofen, diclofenac of naproxen en/of de corticosteroïden prednison, prednisolon of methylprednisolon kan borstvoeding worden gegeven.
- Het gebruik van hydroxychloroquine en mogelijk sulfasalazine is verenigbaar met het geven van borstvoeding.
- Tijdens het gebruik van DMARD's anders dan hydroxychloroquine of sulfasalazine dient het geven van borstvoeding te worden gestaakt of dient het gebruik van het DMARD, bij een noodzaak tot het continueren van de borstvoeding, te worden gestaakt.

Literatuur

- Amato D, Niblett JS. Neutropenia from cyclophosphamide in breast milk. *Med J Aust* 1977;1:383-4.
- Anoniem. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
- Azad Kahn AK, Truelove SC. Placental and mammary transfer of sulphasalazine. *Br Med J* 1979;281:1553.
- Bell RAF, Dale IM. Gold secretion in maternal milk. *Arthritis Rheum* 1976;19:1374.
- Bennett PN (ed). *Drugs and human lactation*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Science, Amsterdam, 1996.
- Berglund F, Flodh H, Lundborg P, et al. Drug use during pregnancy and breast-feeding: a classification system for drug information. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;Suppl 126:Appendix 1.

- Blau SP. Metabolism of gold during lactation. *Arthritis Rheum* 1973;16:777-8.
- Branski D, Kerem E, Gross-Kieselstein E, et al. Bloody diarrhea – a possible complication of sulfasalazine transferred through human breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:316-7.
- Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology*. 2001;63:106-12.
- Buesscher ES, Malinowska I. soluble receptors and cytokine antagonists in human milk. *Pediatr Res* 1996;40:839-44.
- Coulam C, Moyer T, Jiang N, et al. Breastfeeding after renal transplantation. *Transplant Proc* 1982;14:605-609.
- Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac: therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet* 1997;33:184-213.
- Durodola JL. Administration of cyclophosphamide during late pregnancy and early lactation: a case report. *J Natl Med Assoc* 1979;71:165-166.
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):50-5.
- Flechner SM, Katz AR, Rogers AJ, Van Buren C, Kahan BD. The presence of ciclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1985;5:60-3.
- Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, Atkinson AJ Jr. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:324-8.
- Grekas DM, Vasiliou SS, Lazarides AN. Immunosuppressive therapy and breast-feeding after renal transplantation. *Nephron* 1984;37:68.
- Jansen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Int Med* 2000;160:610-9.
- Jarnerot G, Into-Malmberg MB. Sulphasalazine treatment during breast feeding. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:869-71.
- Johns DG, Rutherford LD, Keighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:978-80.
- Lowenstein BR, Vain NW, Perrone SV, Wright DR, Boullon FJ, Favaloro RG. Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:589-90.
- Micromedex. www.thomsonhc.com. Geraadpleegd op 31 mei 2006.
- Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ, Taddio A, et al. Ciclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75:2144-6.
- Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Easterling T, Davis C, et al. Breast-feeding by a ciclosporine-treated mother. *Obstet Gynecol* 2001;97:816-8.
- Nation RL, Hackett LP, Dusci LJ, Ilett KF. Excretion of hydroxychloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1984;17:368-9.
- Nelson LJ, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheumatic disease clinics of North America* 1997;195-212.
- Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, et al. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985;106:1008-11.
- Ostensen M, Brown ND, Chiang PK, Aarbakke J. Hydroxychloroquine in human breast milk. *Eur J Clin Pharm* 1991;10:594-624.
- Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol* 2004;31:1017-8.
- Ostensen M, Skavdal K, Myklebust G, Tomasson Y, Aarbakke J. Excretion of gold into human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:251-2.

- Peltier M, James D, Forsd J, Wagner C, Davis H, Hanauer S. Infliximab levels in breast-milk of a nursing Crohn's patient (poster). American College of Gastroenterology 66th Annual Scientific Meeting; october 22-24, 2001. Las Vegas, NV.
- Rooney TW, Lorber A, Veng-Pedersen P, et al. Gold pharmacokinetics in breast milk and serum of a lactating woman. J Rheumatol 1987;14:1120-2.
- Schaefer C, Schaefer C. Drugs during pregnancy and lactation. Amsterdam: Elsevier Science B.V., Amsterdam, 2001.
- Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. Semin Arthritis Rheum 2005;35:112-21.
- Thiru Y, Bateman DN, Coulthard MG. Successful breast feeding while mother was taking cyclosporin. BMJ 1997;315:463.
- Townsend RJ, Benedetti TJ, Erickson SH, et al. Excretion of ibuprofen into breast milk. Am J Obstet Gynecol 1984;149:184-6.
- Vorherr H. Drug excretion in breast milk. Senologia 1976;1:27-34.
- Walter K, Dilger C. Ibuprofen in human milk. Br J Clin Pharmacol 1997;44:209-13.
- Weibert RT, Townsend RJ, Kaiser DG, et al. Lack of ibuprofen secretion into human milk. Clin Pharm 1982;1:457-458.
- Wiernik PH, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. Lancet 1971;1:912.
- Ziegenhagen DJ, Grombach G, Dieckmann M, et al. Pregnancy under ciclosporine administration after renal transplantation. Dtsch Med Wochenschr 1988;113:260-3.

7. Zelfmanagement en maatschappelijke aspecten

Uitgangsvragen

1. Wat is de rol van de reumaverpleegkundige bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis?
2. Welke patiëntenvoorlichting, zelfmanagement en psychosociale hulpverlening kan worden gegeven aan patiënten met reumatoïde artritis?
3. Wat is de rol van de patiënt in de behandeling van reumatoïde artritis? ('patient education', lotgenotencontact, onderhandelaar met behandelaars, coördinatie van zorg)
4. Welke rol kunnen de reumapatiëntenorganisaties spelen in de informatieverstrekking aan mensen met RA en hun familie?
5. Welke werkfactoren zijn geassocieerd met en voorspellend voor arbeidsongeschiktheid en welke arbeidsgerelateerde interventies zijn mogelijk bij werkenden met reumatoïde artritis?

7.1 Wat is de rol van de reumaverpleegkundige bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis?

Inleiding

Patiënten met RA moeten een evenwicht vinden tussen de gevolgen van de ziekte en de behandeling en de eisen die zij aan hun leven en levensstijl stellen. Dit vraagt naast een goede behandeling om goede informatie en multidisciplinaire begeleiding van de patiënt. Om dit te realiseren wordt de laatste decennia met name op de polikliniek intensief samengewerkt tussen de reumatologen en reumaverpleegkundigen.

Samenvatting van de literatuur

De werkzaamheden van de reumaverpleegkundigen zijn vaak afhankelijk van de organisatie of kaders die zijn vastgesteld ten aanzien van de zorgverlening. De Reumaverpleegkundige heeft zich gespecialiseerd in de zorg voor patiënten met reuma. Zij verricht haar werkzaamheden en handelt vanuit een eigen professionaliteit volgens vastgestelde procedures en protocollen. De reumaverpleegkundige is een schakel tussen patiënt en behandelaar. De reumaverpleegkundige participeert actief binnen het multidisciplinaire team. Vaak is sprake van een verpleegkundig spreekuur. De verpleegkundige geeft advies, instructie, voorlichting, begeleidt de zorgvrager en heeft daarnaast een belangrijke taak in de coördinatie van zorg. Zij stemt (in samenspraak met de reumatoloog) zorgverlening en

behandelingen van mede professionals in een multidisciplinair en transmuraal verband op elkaar af. Daarin streeft zij optimale continuïteit in zorgverlening na. Ook heeft de verpleegkundige een rol in het meten van ziekteactiviteit door middel van het afnemen van een DAS-score.

De verpleegkundige kan problemen op psychosociaal gebied signaleren en eventueel in overleg doorverwijzen. Ook heeft zij aandacht voor pijn, vermoeidheid, conditie, stemmingsklachten, acceptatie, relationele/seksuele problemen, werk en andere sociaal-maatschappelijke problemen.

Ondanks dat reumazorg meer en meer poliklinisch plaatsvindt, zijn er ook reumaverpleegkundigen werkzaam in de kliniek, bijvoorbeeld op afdelingen dagbehandeling of op gecombineerde reumatologie/orthopedieafdelingen. Ook zijn er verpleegkundigen werkzaam in transmuraal verband (beroepsdeelprofiel reumaverpleegkundigen) (Hill, 2004).

Er is weinig wetenschappelijk onderzoek in Nederland gedaan naar de rol van de reumaverpleegkundige. Er is slechts één Nederlands onderzoek van betekenis bekend. Tijhuis et al. onderzochten verschillende vormen van multidisciplinaire zorgverlening waarvan ook de zorg door de reumaconsulent samen met de reumatoloog één van de behandelstrategieën was. Hieruit kwam naar voren dat begeleiding door reumaverpleegkundigen in samenwerking met een reumatoloog vergelijkbare resultaten had als dagbehandeling of opname en goedkoper was.

In de Angelsaksische landen is meer onderzoek gedaan. Hill deed eerder onderzoek naar de effectiviteit van zorg door een reumaverpleegkundige in een reumapolikliniek. Hieruit bleek dat patiënten minder pijn hadden, meer kennis hadden en tevredener waren dan patiënten die uitsluitend door een reumatoloog werden begeleid. Meer recent deden Hale en Hill een review naar 'rheumatology nursing literature' (hierin is de studie van Tijhuis ook opgenomen). Hieruit blijkt de verscheidenheid aan taakinvulling door reumaverpleegkundigen: van hulp bij dagelijkse activiteiten, pijn management, patiëntenvoorlichting tot technisch handelen als injecties en het organiseren van intraveneuze therapieën. Ook blijkt dat zorg door reumaverpleegkundigen effectief is en dat het toevoegen van verpleegkundige zorg aan de zorg door de reumatoloog een positief effect voor patiënten heeft op pijn en stijfheid, angst en depressie en kennis over de ziekte (Hill 1997).

Ook recent is een RCT uitgevoerd door Ryan et al. naar 'drug-monitoring clinics' door verpleegkundigen. Het betrof een RCT met 71 patiënten gerandomiseerd in twee groepen. Beide groepen bezochten even vaak de verpleegkundige. Bij de interventiegroep was dit een gespecialiseerd verpleegkundige en werd naast aandacht voor medicatie ook aandacht besteed aan problemen rondom coping van de ziekte. De uitkomst was dat de patiënten door bezoek aan een gespecialiseerd verpleegkundige waarbij ook aandacht wordt besteed aan coping en meer aandacht is voor pijn, stijfheid en problemen met functioneren, beter kunnen omgaan met hun RA.

Conclusie

Niveau 2

Het is aannemelijk dat patiënten met reumatoïde artritis, die begeleid worden door gespecialiseerd reumaverpleegkundigen binnen een reumapolikliniek, beter met hun aandoening omgaan.

Tijhuis 2003, Ryan 2006, Hill 1997, Hale 2006, Hill 2004

Overige overwegingen

Er vindt binnen de reumapoliklinieken taakverschuiving plaats van reumatoloog naar verpleegkundige. Het DAS-gestuurd werken heeft hieraan zeker een bijdrage geleverd. Verpleegkundigen kunnen goed worden opgeleid om deze meting te doen. In studies als BeSt en Ticora zijn DAS-metingen altijd afgenomen door verpleegkundigen (zie paragraaf 3.8 *monitoring van het ziektebeloop en de behandeling*). Verpleegkundigen die voldoende zijn opgeleid kunnen deze taak prima vervullen. Er is een speciale opleiding voor reumaverpleegkundige (SSSV Bunnik). Daarnaast vindt vier dagen per jaar bijscholing plaats door de beroepsvereniging. Meer en meer worden in praktijken alternerende spreekuren door reumaverpleegkundigen, de 'nurse practitioner' of 'pysisian assistant' gedaan, waarbij alleen bij problemen de reumatoloog wordt geconsulteerd. Mede door het DAS-gestuurd behandelen is deze methode van werken gerealiseerd.

Aanbevelingen

Binnen elke reumapolikliniek zou een RA-patiënt de mogelijkheid moeten hebben een reumaverpleegkundige te bezoeken voor begeleiding en advies. DAS metingen kunnen door daartoe goed opgeleide verpleegkundigen gedaan worden.

Literatuur

- Algemene Vergadering van Verpleegkundigen en Verzorgenden, Beroepsdeelprofiel reumaverpleegkundigen, 2004, www.reumatologie.org/publicaties, BDP_reumaverpleegkundige.
- Hale C, Hill J. Locating the evidence base for musculoskeletal nursing: An overview of rheumatology nursing literature. *Int J Nurs Stud* 2006;43:507-18.
- Hill J. Patients satisfaction in a nurse-led rheumatology clinic. *J Adv Nurs* 1997;25:347-54.
- Hill J, Hale C. Clinical skills: evidence-based nursing care of people with rheumatoid arthritis, *Brit J Nurs* 2004;44:852-7.
- Ryan S, Hassell AB, Lewis M, Farrell A, Impact of a rheumatology expert nurse on the wellbeing of patients attending a drug monitoring clinic. *J Adv Nurs* 2006;53(3):277-83.
- Tijhuis GJ, Zwinderman AH, Hazes JM, Breedveld FC, Vlieland PM. Two-year follow-up of a randomized controlled trial of a clinical nurse specialist intervention, inpatient, and day patient team care in rheumatoid arthritis. *J Adv Nurs* 2004;41:34-43.

7.2 Welke patiëntenvoorlichting, zelfmanagement en psychosociale hulpverlening kan worden gegeven aan patiënten met reumatoïde artritis?

Inleiding

Patiënten die de diagnose RA krijgen hebben behoefte aan informatie over de ziekte en de behandeling ervan om hun gezondheid te behouden, te verbeteren of achteruitgang te vertragen. Daarnaast kunnen patiënten gebaat zijn bij psychosociale interventies gericht op het bevorderen van actieve coping en zelfmanagement en het verminderen van ziektelast en participatieproblemen. Bij het bestuderen van de literatuur valt op dat de begrippen ‘voorlichting’, ‘zelfmanagement’ en ‘patiënteneducatie’ niet eenduidig worden gedefinieerd.

Riemsma et al. definiëren het doel van zelfmanagementprogramma's voor patiënten met RA als volgt: “Patiënten kunnen beschikken over de strategieën en vaardigheden die nodig zijn om de dagelijkse beslissingen te nemen over hoe om te gaan met de ziekte” (Riemsma 2006). Daaruit volgt dat er een overlap is tussen groepsgerichte educatieprogramma's en psychosociale interventies in striktere zin. Voorlichting en psychosociale interventies worden in deze uitgangsvraag gezamenlijk beschreven.

Patiënteneducatie als psychosociale interventie wordt zowel in groepsverband als individueel toegepast. Voorlichting gaat over het ziektebeeld in het algemeen, over de behandeling en de rol die de patiënt zelf kan nemen. Naast de voorlichting vanuit hulpverleners en bijvoorbeeld het lezen van folder, zoeken patiënten ook informatie op internet. Over dit laatste is geen enkele studie gevonden. Individuele hulpverlening aan patiënten met een concrete hulpvraag wordt doorgaansesignaleerd en verwezen door een reumatoloog of andere hulpverlener in de reumazorg. Diverse psychosociale hulpverleners bieden dan emotionele ondersteuning, begeleiding en praktische hulpverlening bij intrapersoonlijke en participatieproblemen.

Samenvatting van de literatuur

Er komt steeds meer kennis over de effecten van voorlichting en zelfmanagement. De onderzoeken die zijn gepubliceerd, hebben als interventie zelfmanagement bij chronisch zieken en het effect van patiëntenvoorlichting op korte en lange termijn. De reviews laten een grote verscheidenheid aan onderzoeken zien, zowel wat betreft de patiëntengroep als de interventies, maar ook de verscheidenheid aan hulpverleners die de voorlichting geeft is groot.

In de review van Riemsma et al (2006), zijn 50 studies geïncludeerd (alleen RCT's) uit de periode 1966 -2002, waarbij is gekeken naar de effecten van voorlichting bij gediagnosticeerde RA-patiënten op het gebied van pijn, dagelijks functioneren, aantal ontstoken gewrichten, ziekteactiviteit en psychische effecten, zoals angst en depressie. Er zijn drie typen voorlichting: uitsluitend informatie, advisering en ondersteuning, of

oefenen in gedragsverandering. Uitgesloten werden de slecht opgezette studies, meta-analyses of studies over één enkel onderwerp (bijvoorbeeld pijn). Uiteindelijk hebben 31 studies meegedaan op basis van de meest complete gegevens. Vooral het effect op pijn en dagelijks functioneren werd gemeten. De conclusie is dat er goed resultaat is direct na de interventie (drie weken tot negen maanden), maar geen enkel bewijs voor langetermijneffecten.

In de review van Niedermann et al. (2004) is gekeken naar het verschil tussen de korte- en langetermijneffecten van voorlichting bij RA-patiënten. De patiëntenvoorlichting werd als volgt gedefinieerd: iedere combinatie van ervaringsleren ontwikkeld om vrijwillig gedragsverandering te bewerkstelligen om meer gezondheid te verkrijgen of te ervaren. Er werden alleen RCT's bekeken tussen 1980 en 2002. Twee onderzoekers hebben van de 63 studies er uiteindelijk 11 geschikt bevonden. Onderzoeken die uitvielen hadden soms maar één groep gemeten. Ook hier was de variatie groot, er werden verschillende voorlichtingsmethodes gebruikt en ze werden door diverse disciplines gegeven. Gekeken is naar het effect van kennis op gezond gedrag en of de psychische en lichamelijke beïnvloeding effect heeft op de gezondheid. Gemeten is voor en na de instructie en na zes maanden. Bij zeven studies bleek er resultaat wat betreft kennis en omgaan met de ziekte voor de korte en lange termijn, maar geen verbetering in gezondheid. De vier programma's die speciaal op gedrag waren gericht, gaven een goed effect op korte termijn. Conclusie is dat over het algemeen er wel positieve kortetermijneffecten zijn bij voorlichting en zelfmanagementcursussen, maar langetermijneffecten niet overtuigend naar voren kwamen.

In een RCT van Barlow et al. (2000) is een zelfmanagementprogramma in Engeland onderzocht op de gezondheidstoestand en het verkrijgen van inzicht in gezondheidsgedrag van RA-patiënten. Ook werd bekeken of er verandering optreedt in het gebruik van de medische zorg (huisartsenbezoek). In totaal werden 544 patiënten geïncludeerd, verdeeld in een interventiegroep die het programma ging volgen en een controlegroep. Het programma bestond uit zes bijeenkomsten van twee uur, waarin getrainde RA-patiënten de cursus leidden (vergelijkbaar met de cursus ‘Reuma uitgedaagd’ in Nederland). Na de cursus scoorde de interventiegroep op vele punten beter (zoals betere communicatie met de arts, meer oefenen en ontspannen, betere dieetgewoontes, minder depressie, vermindering van vermoeidheid) en een significant effect op het gebruik van zelfmanagement en vermindering van de pijn. Na vier maanden en 12 maanden bleven pijn, verbetering lichamelijk functioneren en vermindering huisartsenbezoek stabiel. Conclusie is dat een cursus gegeven door getrainde reumapatiënten in deze periode zeker effect heeft.

Kate Lorig et al. (2004) beschrijven twee RCT's, voorlichting op maat via de post en een zelfmanagementprogramma, met metingen na een, twee en drie jaar. In de beide groepen werden dezelfde variabelen als bij Barlow gemeten. Bij de eerste groep (via de post) was er na één en twee jaar positief resultaat, maar na drie jaar was er geen effect meer meetbaar.

De andere groep boekte na een jaar vooruitgang in lichamelijk functioneren en zelfmanagement. Na twee jaar gelijke effecten en na drie jaar bleek er nog steeds meer verbetering van lichamelijk functioneren ten opzichte van groep 1. Ook was er resultaat in het verminderen van het aantal doktersbezoeken. Conclusie is dat er weinig verschil is welke vorm van voorlichting wordt gegeven als wordt gekeken naar de langere termijn.

In een review over de effectiviteit van psychologische interventies beschreven Astin et al. (2002) 25 RCT's. De interventies waren verschillend (ontspanning, biofeedback, cognitieve gedragstherapie, ondersteunende gesprekken). Er werden kleine maar significante effecten gevonden betreffende pijn, functionele beperkingen, psychische gesteldheid, coping en 'self-efficacy' (= het vertrouwen dat men zelf invloed kan uitoefenen op de eigen situatie). Bij vervolgmetingen, gemiddeld 8,5 maanden na de interventie, werden nog kleine significante effecten gemeten bij de gevoeligheid van de gewrichten, psychische gesteldheid en coping. Er werd geen duidelijk verschil gezien bij het vergelijken van de verschillende soorten behandelingen, of bij het vergelijken van onderzoeken van hogere of lagere kwaliteit. De uitkomsten lijken erop te wijzen dat de psychologische interventies meer effectief waren bij een kortere duur van de ziekte.

Savelkoul et al. (2003) beschreven 14 onderzoeken over groepsinterventies gericht op het stimuleren van actieve coping. Daarvan werd in 13 onderzoeken het effect op kwaliteit van leven gemeten, waarvan zes met een positieve uitkomst. Effecten op het gebied van sociale steun werden gemeten bij een van de vier onderzoeken waarin die uitkomst werd onderzocht. In drie onderzoeken werd coping gemeten, waarvan één met positief effect. De auteurs komen tot de conclusie dat het mogelijk is de 'functional health status' te verbeteren met een groepsinterventie gericht op actieve coping door het aanleren van zelfmanagementvaardigheden en vaardigheden in het hanteren van pijn en stress. Gezien de beperkte effecten wordt verder onderzoek aanbevolen.

Evers et al. (2002) beschreven een RCT over cognitieve gedragstherapie op maat, aangeboden aan patiënten met verhoogde risicofactoren. Eerst werden door middel van vragenlijsten patiënten met verhoogde risicofactoren geïdentificeerd uit een groep patiënten met kortdurende RA. Daarna werd de onderzoeksgroep 'at random' verdeeld. De helft kreeg cognitieve gedragstherapie en kon daarvoor een keuze maken uit vier modules (vermoeidheid, negatieve stemming, sociale relaties en pijn/beperkingen). De andere helft was de controlegroep. De onderzoekers kwamen tot de conclusie dat op maat aangeboden behandeling voor RA-patiënten in een relatief vroeg stadium van de ziekte effectief is op het gebied van fysieke, psychologische en sociaal functioneren en suggereren dat deze individuele benadering veelbelovend is voor het optimaliseren van de effecten. Het meest op maat is de voorlichting en hulpverlening aan individuele personen. Deze interventies zijn nog niet altijd duidelijk beschreven en worden uitgevoerd door diverse professionals binnen hun eigen specifieke competenties: reumaverpleegkundigen, maatschappelijk werkers, psychologen.

Er is weinig 'evidence-based' onderzoek gedaan naar deze interventies. In sommige publicaties wordt zelfs getwijfeld aan het nut daarvan (van der Laan 2003). Toch is er consensus over het feit dat hulpverlening bij individuele psychosociale problemen onderdeel is van goede zorg bij ziekten die gepaard gaan met blijvende beperkingen. Het vloeit voort uit de ICF-classificatie (WHO 2001) en vindt zijn uitwerking in de samenstelling van multidisciplinaire teams. De effectiviteit van multidisciplinaire behandelingen wordt beschreven bij *uitgangsvraag 1 van hoofdstuk 8*.

Taal et al. (2005) beschrijven de rol van verschillende hulpverleners in de reumazorg. De interventies van de reumaverpleegkundigen worden beschreven bij *uitgangsvraag 1 van dit hoofdstuk*.

De interventies van de maatschappelijk werker bij de behandeling kan bestaan uit (Vereniging van Maatschappelijk werkers 2006):

- gesprekken gericht op verandering van gedrag of van een belastende situatie;
- gesprekken gericht op ondersteuning en stabilisering van de situatie;
- concrete en informatieve hulpverlening, bijvoorbeeld over werk en inkomen, huisvesting, voorzieningen;
- onderzoek en rapportage. Een inventarisatie van sociale omstandigheden en beleving van de patiënt ten behoeve van het behandelend team of externe hulpverleners;
- belangenbehartiging en conflictbemiddeling;
- casemanagement, zorgcoördinatie en zorgafstemming;
- crisisinterventie.

Conclusies

Op basis van het weinige wetenschappelijk bewijs is niet goed aan te geven hoeveel effect voorlichting en psychosociale hulpverlening heeft. Er is sprake van een uitdooeffect.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat voorlichting op korte termijn effect heeft op de gezondheidsbeleving van RA-patiënten. <i>A1 Riemsma 2006, Niedermann 2004</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat groepsgerichte psychosociale interventies het meest effectief zijn aan het begin van de ziekte. <i>A1 Astin 2002</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat zelfmanagementprogramma's gegeven door getrainde RA-patiënten positieve invloed hebben op het lichamelijke functioneren en het verminderen van pijn. <i>A2 Julie 2000</i>
Niveau 4	Experts zijn van mening dat de kwaliteit van zorg voor RA-patiënten verbetert door voorlichting, informatie, begeleiding en psychosociale hulpverlening en dat deze voor iedere reumapatiënt beschikbaar moet zijn. <i>D Martin 2004, Oliver 2003, WHO 2001, Taal 2005</i>

Overige overwegingen

De wijze waarop psychosociale hulpverlening is geïntegreerd in de behandeling verschilt per behandelcentrum. Als bijvoorbeeld in kleinere centra geen maatschappelijk werker of psycholoog beschikbaar is kan worden doorverwezen naar het Algemeen Maatschappelijk Werk of een elders gevestigd psycholoog. In dat geval zijn samenwerkingsafspraken met deze eerstelijnsvoorzieningen zinvol.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat het een verantwoordelijkheid van de betrokken behandelaars is om een vorm van voorlichting aan te bieden.

Voor elke patiënt met reumatoïde artritis zou psychosociale hulp beschikbaar moeten zijn. Hetzij als onderdeel van het behandelteam hetzij binnen een eerste-lijnsvoorziening, waarmee samenwerkingsafspraken zijn gemaakt.

Literatuur

- Astin JA, Beckner W, Soecken K, et al. Psychological Interventions for Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis & Rheumatism* 2002;47:291-302.
- Barlow JH, Turner AP, Wright CC. A randomized controlled study of the Arthritis Selfmanagement Programme in the UK. *Health Education Research* 2000;15(6):665-80.
- Beroepsprofiel van de maatschappelijk werker. Ned. Vereniging van Maatschappelijk werkers 2006 (Hierin worden ook de kerntaken: outreachende benadering (bemoeizorg) en uitbouwen en ondersteunen van sociale netwerken genoemd. Deze kerntaken worden echter in de reumazorg zelden uitgevoerd).
- Evers AWM, Kraaijmaat FW, van Riel PLCM, de Jong AJL. Tailored cognitive-behavioral therapy in early rheumatoid arthritis for patients at risk: a randomized controlled trial. *Pain* 2002;100:141-53.
- Lorig KR, Ritte PL, Laurent DD, Fries JF. *Medical Care* 2004;4.

- Martin L. Rheumatoid arthritis:symptoms,diagnosis and management. *Nursing Times* 2004;100:24, 40-44.
- Niedermann KMPH, Fransen JPhD, Knols RMSc, et al. Gap Between Short- and Long-Term Effects on Patient Education in Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review. *Arthritis and Rheumatism* 2004;51(3) Arthritis Care & Research 2004;388-398.
- Oliver S. Multidisciplinary disease management in rheumatology; *Professional Nurse* 2003;19(3):137-141.
- Riemsma RP, Kirwan J, Rasker J, Taal E. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Library, Review, Issue 2*, 2006.
- Savelkoul M, de Witte L, Post M. Stimulating active coping in patients with rheumatic diseases: a systematic review of controlled group intervention studies. *Patient Education and Counselling* 2003;50(2):133-143.
- Taal E, Bobietinska E, Lloyd J, et al. Succesfully living with chronic arthritis. The role of the allied health professionals. *Clinical Rheumatology* 2005.
- Van der Laan G. De professional als expert in practice-based evidence. *Sociale interventie* 2003/4;12:5-16.
- World Health Organisation (2001) International classification of functioning, disabilities and health (ICF) WHO, Geneva.

7.3 Wat is de rol van de patiënt in de behandeling van reumatoïde artritis? ('patient educator', lotgenotencontact, onderhandelaar met behandelaren, coördinatie van zorg)

Inleiding

De rol van de patiënt is de laatste jaren aanzienlijk veranderd. De patiënt wil tegenwoordig participeren in het behandelingsproces. De zorg zal hierop moeten inspelen door de patiënt centraal te stellen om aan deze vraaggerichte zorg tegemoet te komen. De autonomie van de patiënt dient zo veel mogelijk ondersteund en behouden te blijven zodat zelfstandigheid en volwaardige participatie mogelijk blijft of wordt. Ook moet de zorg erop gericht zijn de patiënt in staat te stellen zo veel mogelijk eigen keuzes te maken ten aanzien van preventie, behandeling en zorg. De tendens van de maatschappij laat op dit vlak zien dat de patiënt eigen zorgmanager is die ruimte wil voor eigen initiatieven. Daarbij is goede begeleiding belangrijk. Degene die wordt geconfronteerd met de aandoening RA zal niet alleen consequenties ondervinden op fysiek terrein maar ook op het psychische en sociale vlak. Derhalve dient rekening te worden gehouden met het holistische aspect. Onderlinge samenhang en goede communicatie tussen de disciplines onderling en met de patiënt is hierbij belangrijk om tijdig problemen te signaleren.

Samenvatting van de literatuur

Behoud van zelfstandigheid

Nieuwe verhoudingen en technische mogelijkheden leiden tot een groter beroep op het zelf kiezen en zelf afwegingen maken van de patiënt waarbij de hulpverlener adviseert in plaats van bepaalt. Als patiënt is het van belang om gedrag en leefgewoonten aan te passen. Het accent ligt bij het vergroten van de zelfstandigheid van patiënten door middel

van diverse behandelmethoden ('empowerment'-programma's en zelfmanagementprogramma's). Daarbij is het een opkomend verschijnsel dat de patiënt tegenwoordig alerter en kritischer is dan voorheen door de mogelijkheden die hem worden geboden om zijn kennis van de aandoening te vergroten (internet, televisie, patiëntenverenigingen etc.), waardoor hij tijdig de hulpverlener kan alarmeren en waardoor hij beter kan meedenken in het proces rondom zijn aandoening. De patiënt krijgt hierdoor ook beter grip en controle op zijn eigen situatie.

Communicatie

Goede communicatie tussen patiënt en zorgverlener is onontbeerlijk om tot een zo goed mogelijk resultaat te komen. Welke doelstellingen beide partijen nastreven is niet altijd even duidelijk. De patiënt is erbij gebaat expliciet uit te spreken welke verwachting hij heeft ten aanzien van een bepaalde interventie. Verwachtingen willen nog wel eens uit elkaar lopen als deze niet goed worden gecommuniceerd. Frustratie is vaak het gevolg. Daarom is het belangrijk dat er meer duidelijkheid ontstaat over de doelstellingen die ieder voor ogen heeft. Consensus over deze doelstelling moet worden nagestreefd om teleurstelling te voorkomen.

Sommige patiënten hebben persoonlijke redenen om een bepaalde behandeling te weigeren of om een advies niet op te volgen; het is dan erg belangrijk te kunnen aangeven op welke gronden deze keuze is gebaseerd en dit duidelijk te communiceren met de hulpverlener. Deze zal dit goed moeten onderzoeken en bespreken zodat acceptatie tot stand komt zonder dat dit het wederzijds contact en het streven naar goed resultaat verstoort. Als desondanks toch sprake is van een situatie waarbij klachten ontstaan aan de kant van de patiënt, is het voor de zorgaanbieders van belang dit te onderkennen en te werken aan een actief, integraal klachtenmanagement.

'Concordance'

'Concordance' is een proces waarbij zorgverlener en patiënt overeenstemming bereiken over de keuze van de therapie, waarbij alle zorgen, verwachtingen en overtuigingen van de patiënt worden uitgesproken en gerespecteerd. In de literatuur wordt de term vaak gehanteerd in relatie tot het wel of niet bewust kiezen van een behandeling met geneesmiddelen. Kenmerkend bij 'concordance' is ook dat de mogelijkheden die de patiënt heeft om de therapie te kunnen uitvoeren nadrukkelijk worden besproken. Niet alleen verantwoordelijkheid voor eigen gezondheid is belangrijk, ook de kosten voor de maatschappij hangen samen met doelmatig gebruik van medicijnen: De WHO waarschuwt voor ondoelmatig gebruik van medicatie bij chronische aandoeningen. Chronische aandoeningen maken nu 57% van het jaarlijks aantal nieuwe ziektegevallen uit. De komende 20 jaar zal het aantal mensen van 65 jaar en ouder in onze westerse wereld bijna zijn verdubbeld, met 50% toename van veelvoorkomende chronische ziekten waaronder ook reumatoïde artritis. Uit berekeningen blijkt dat de verwachte stijging van de zorguitgaven aan chronische aandoeningen met meer dan 50% tot 2020, tot een derde kan worden teruggebracht door effectieve toepassing van verschillende vormen van preventie. Het gaat daarbij om samenhangend beleid voor meer beweging, betere voeding, stoppen met

roken, gewichtscontrole maar ook om adequate preventie en (zelf)zorg van patiënten met een chronische aandoening. De benadering van patiënten die met chronische medicatie moeten starten, vraagt om specifieke aandacht. Iedere patiënt is anders en om als hulpverlener door te vragen naar de zorgen, overtuigingen en verwachtingen over langdurig gebruik van zijn medicatie, kost tijd. Dit gebeurt in de praktijk ook niet genoeg. Uit enkele studies blijkt echter dat de tijd van het consult niet langer hoeft te zijn, mits op de juiste wijze wordt gecommuniceerd. Het kan zelfs op termijn tijd besparen, omdat er minder misverstanden zijn en minder tijd nodig is om geneesmiddelgebonden problemen op te lossen. Er wordt ook een verbetering van de communicatie met de patiënt bereikt, zodat sneller kan worden teruggekoppeld als iets niet verloopt volgens de verwachtingen van de zorgverlener en de patiënt.

Zorg

In het zorgproces moet de patiënt centraal staan, waarbij moet worden gestreefd naar een maximaal haalbare levenskwaliteit. Daarbij dient als primair uitgangspunt dat de persoon met een reumatische aandoening zo lang mogelijk onafhankelijk kan blijven en dat hij zo volwaardig mogelijk aan het maatschappelijke leven kan deelnemen. Derhalve dient de zorg te zijn gericht op het realiseren van gelijkwaardige participatie. Dat betekent dat niet alleen moet worden gekeken naar medicatie en therapietrouw; het gaat niet alleen om inzicht in de aandoening maar ook om de consequenties die een reumatische aandoening heeft voor het dagelijkse leven, zoals werk, relaties, scholing, wonen en vrijetijdsbesteding. RA kan grote gevolgen hebben voor een patiënt, maar ook voor zijn omgeving en beïnvloedt niet alleen het lichamelijk functioneren maar ook het psychische en sociaal functioneren. De ernst van RA en de mate van ontsteking, maar ook psychologische en sociale factoren, bepalen in belangrijke mate de kwaliteit van leven van de patiënt. Vaak ervaren mensen met reumatische aandoeningen gevoelens van angst en depressiviteit.

Door de ziekte kunnen zich ingrijpende veranderingen in de gezinssituatie voordoen. Rolpatronen binnen het gezin veranderen; de patiënt is vaak afhankelijk geworden van de partner. Patiënten die vroeger buitenshuis werkten, gaan eronder gebukt dat ze afhankelijk zijn geworden en/of hun rollen in het gezin niet meer kunnen vervullen. Seksuele problemen komen regelmatig voor bij mensen met RA. De lichamelijke klachten waar RA mee gepaard gaat, beperken de patiënt in zijn bewegingsvrijheid, wat een belemmering kan zijn bij hobby's, werk en sporten. De verminderde mobiliteit kan ook leiden tot beperkingen in het sociale leven. Zorg moet daarom gericht zijn op zowel fysieke, mentale als sociale aspecten. Gezamenlijk vormen deze de kwaliteit van leven. Daarin heeft de patiënt zelf een centrale rol. Eigen verantwoordelijkheid is belangrijk. Daarbij moeten we natuurlijk erkennen dat dit vooral voor jongeren, die bijvoorbeeld onzekerheid ervaren, en voor ouderen, die veelal traditioneel zijn opgevoed, niet vanzelfsprekend is. Bij wat de vooruitstrevende patiënt graag wil, hoort ook een andere rol en houding van de zorgverlener. Vaak is die nog traditioneel en worden patiënten niet in de gelegenheid gesteld om zelf keuzes te maken. In dit geval zal adequate voorlichting voldoende uitkomst moeten bieden.

Informatie en voorlichting

In het tijdperk waarin wij leven is het aanbod van informatie groot. Foldermateriaal, hulplijnen, mondelinge toelichting vanuit de medische hoek, bibliotheken, internet etc. is maar een greep uit dit aanbod. Ook de Reumapatiëntenbond en het Reumafonds verstrekken uitstekende informatie over reuma. Kwalitatief goede informatie is noodzakelijk om weloverwogen beslissingen te maken. Patiënten hebben behoefte aan beslissingsondersteunende informatie. Die is specifiek in te vullen (leeftijd, geslacht, persoonlijke situatie etc.), geschreven in begrijpelijke taal en volledig (niet alleen de voordelen maar ook de risico's zoals bijvoorbeeld potentiële bijwerkingen etc.).

Conclusie

Omdat er relatief weinig literatuur voorhanden is aangaande ervaringsdeskundigheid specifiek voor de rol van de patiënt, dient te worden vermeld dat dit een terrein betreft waarbij vele zaken nog moeten uitkristalliseren in de komende jaren. Daarom bevat deze uitgangsvraag geen concrete conclusie (enkel overwegingen waarbij de mate van bewijskracht niet boven de B, C, en D uitkomt).

Overweging

Op grond van gegevens uit diverse interviews en verslagen en na het bestuderen van stukken hieronder genoemd, blijkt dat RA een grote impact heeft op het leven van de patiënt en dat van zijn omgeving. Voor een goede behandeling is communicatie, begrip, deskundigheid en nauwe samenwerking tussen diverse disciplines een vereiste alsmede een open houding tussen de patiënt en zijn zorgverlener. Alhoewel uit diverse studies is gebleken dat voorlichting niet resulteert in een beter verloop van de ziekte, is uit de praktijk gebleken dat hieraan wel behoefte is om de eigen situatie beter te kunnen begrijpen en hiernaar te handelen. Wellicht dat dit ook bijdraagt aan een betere communicatie tussen patiënt en zorgverlener.

Aanbevelingen

Om een eenduidig antwoord te geven op wat de rol van de patiënt is ten opzichte van de behandelaar en ten aanzien van het managen van zijn ziekte is een moeilijke taak. De rol van de patiënt wordt bepaald door de wisselwerking met zijn omgeving en bestaat uit het geven en incasseren van een cumulatie van aanbevelingen en adviezen om uiteindelijk de behandeling te optimaliseren, waarbij wordt gestreefd naar maximale levenskwaliteit. Hieronder valt onder meer informatieverschaffing, meewerken aan de behandeling waartoe overeengekomen, gezond gedrag en leefstijl nastreven, gepast gebruik van geneesmiddelen, therapietrouw, maar ook basisregels zoals het tijdig betalen van rekeningen, tijdig afbellen van afspraken indien nodig, verzekerd zijn en dus premies betalen en het identificeren indien nodig in een ziekenhuis. Ook het

ambieën van een kritische en alerte houding alsmede het meedenken en oriënteren bij keuzes door voldoende achtergrondinformatie te zoeken en zich eigen te maken is een belangrijk facet. Bij twijfel, onzekerheden of klachten is het communiceren met de betrokken partij en streven naar een optimale werking tussen alle partijen door open en eerlijk te communiceren op een positieve manier met de hulpverlener en andere instanties c.q. personen die betrokken zijn bij de behandeling, van niet te onderschatten waarde. Bij het contact tussen zorgverlener en patiënt ligt de nadruk vaak op de rechten die de patiënt heeft omdat deze ten opzichte van de hulpverlener in een afhankelijke situatie verkeert.

Dit neemt echter niet weg dat ook patiënten plichten en verantwoordelijkheden hebben. De relatie tussen hulpverlener en patiënt wordt steeds meer gelijkwaardig en daarbij passen wederzijdse rechten en plichten. Een respectvolle omgang staat daarbij centraal.

Literatuur

- Ahlmen, et al. Rheumatology outcomes; the patient perspective. A multicentre focus group interview study of Swedish rheumatoid arthritis patient. *J Rheumatology* 2005;44:105-110.
- Apotheker van medicijnbewaker naar medicijnbegeleider. Interne notitie van de CG-Raad, werkgroep geneesmiddelenbeleid, Utrecht 18 september 2006.
- Berenschot L, van der Geest L. Zorgstandaards; instrument voor kwaliteit en transparantie in de gezondheidszorg. Breukelen, Nyfer, 2006.
- Carr A, et al. Rheumatology outcomes; the patient perspective in *J Rheumatology* 2003;30:880-3.
- Dannenberg JW, Rasker JJ. Reumatoïde artritis, wat vindt de patiënt er zelf van? *Tijdschrift voor verpleegkundigen* 2006;11-12.
- De Gier H. Samenspraak als geneesmiddel, Concordance helpt artsen en patiënten bij goed gebruik van medicatie. *Medisch Contact* 2005;60:46.
- Hewlett S, et al. Patient-initiated hospital follow up for RA. *Rheumatology* 2000;39:990-7.
- Hewlett S. Patients and clinicians have different perspectives on outcomes in arthritis. *J Rheumatology* 2003;30:877-9.
- Kvien, Heiberg. Patient perspective in outcome assessments-perceptions or something more? *J Rheumatology* 2003;30:873-6.
- NPCF. De patiënt van de toekomst, verantwoordelijkheden en wettelijke plichten, achtergronddocument bij de Handreiking Goed Patiëntschap. NPCF, 2005.
- OMERACT sessies, zoals The Effective Health Consumer.
- Theeuwes AJC, Westerveld EM. Prioriteiten in de reumazorg. Een onderzoek bij reumapatiënten in de regio Zuid Limburg. *NedTijdschr Reumatologie* 2002;2:48-50.
- Van der Wiel H. Seksualiteit en reuma, NISSO (Nederlands Instituut voor Sociaal Sexuologisch Onderzoek), 1999.
- Van Lindert H, Friele R, Sixma H. Wat vinden patiënten met een reumatische aandoening belangrijk in de gezondheidszorg? De verlanglijst van reumapatiënten. Utrecht, Nivel, 2000.

7.4 Welke rol kunnen de reumapatiëntenorganisaties spelen in de informatieverstrekking aan mensen met RA en hun familie?

De ruim 100 reumapatiëntenvereniging en vier landelijke verenigingen zijn aangesloten bij de Reumapatiëntenbond in Amersfoort. Mensen met reumatoïde artritis kunnen lid worden van:

- de Reumapatiëntenbond te Amersfoort;
- een reumapatiëntenvereniging.

De Reumapatiëntenbond behartigt de belangen van mensen met reuma, geeft voorlichting en stimuleert lotgenotencontact. De Reumapatiëntenbond verenigt ruim 100 reumapatiëntenverenigingen die veelal lokaal werkzaam zijn. Er wordt zowel algemene patiënteninformatie gegeven als informatie toegespitst op de persoon.

Een derde vorm is informatie-uitwisseling door middel van lotgenotencontact.

Algemene patiënteninformatie en persoonlijke vragen

- De website van de Reumapatiëntenbond (www.reumabond.nl) biedt patiënten onder meer informatie over zaken waarvoor de bond zich inzet.
- De Reumapatiëntenbond heeft samen met het Reumafonds het digitale patiënten-voorlichtingssysteem 'reuma-online' (www.reuma-online.nl). Op basis van een aantal persoonskenmerken, zoals reumatische aandoening en leeftijd selecteert het systeem voor de cliënt relevante en actuele informatie over de verschillende reumatische aandoeningen en over de diverse aspecten van het 'leven met reuma'. De informatie is afkomstig van (medisch) deskundigen en mensen met reuma. Reuma-online is beschikbaar via de site van de Reumapatiëntenbond en het Reumafonds.
- Over diverse reumatische aandoeningen, de manieren waarop behandeling hierbij mogelijk is en over diverse aspecten van het leven met reuma heeft de Reumapatiëntenbond samen met het Reumafonds brochures samengesteld.
- De Reumalijn 0900 20 30 300 (€ 0,10 pm) of info@reumalijn.nl is een landelijk advies- en informatienummer van de Reumapatiëntenbond en het Reumafonds (www.reumafonds.nl: link reumalijn). Er werken professionele voorlichters en ervaringsdeskundige vrijwilligers (zie lotgenotencontact). Er blijft een grote behoefte aan persoonlijk contact via de telefoon. De vragen die binnenkomen bij de Reumalijn worden complexer. Dit komt mede omdat cliënten de basisinformatie steeds meer zoeken via 'reuma-online' en andere bronnen. Een andere trend is de toename van het aantal e-mailvragen. In 2006 had de Reumalijn 8888 geregistreerde contacten. Bij de top vijf van aandoeningen waarover mensen contact opnamen, staat reumatoïde artritis (1564) op de tweede plaats. Veel vragen aan de Reumalijn gingen over:
 - medische aspecten van de aandoeningen en behandeling, in het bijzonder over werking of bijwerking van medicijnen;
 - aspecten over de gevolgen van het leven met reuma, zoals hulpmiddelen/aanpassingen en vergoedingen daarvoor, (her)keuring en reïntegratie en zorgverzekeringen.

Bij de verwijzing naar hulpverleners (1859) waren de meeste verwijzingen naar de reumatoloog/specialist (922), en huisarts (748).

- *In Beweging*, het maandblad van de Reumapatiëntenbond, geeft actuele en betrouwbare informatie over reuma voor jong en oud. Aan het woord komen zowel professionals als mensen met reuma.
- Zelfmanagementcursus *Reuma Uitgedaagd!* van de Reumapatiëntenbond. In deze cursus leren de deelnemers sturing te geven aan het leven met reuma en de regie in eigen hand te houden. Deze cursus is onder meer bestemd voor mensen met reumatoïde artritis en wordt op diverse plaatsen in Nederland gegeven door getrainde ervaringsdeskundige vrijwilligers van de Reumapatiëntenbond.

Contact met lotgenoten

- Bij de reumapatiëntenverenigingen vindt men informatieavonden, gespreksgroepen en lotgenotencontact. Sommige reumapatiëntenverenigingen hebben een aparte jongerengroep. Diverse verenigingen hebben hun eigen bewegingsgroepen.
- Voor jongeren met reuma van 16 tot 30 jaar heeft de Reumapatiëntenbond een speciale website www.youth-R-well.com met informatie over activiteiten of om andere jongeren te ontmoeten op het forum. Ook worden er themaweekends georganiseerd, bijvoorbeeld over werk, studiemogelijkheden of leven met reuma.
- Vereniging van Ouders van kinderen met Juvenile Idiopathische Artritis: www.jeugdreuma.com.
- Het Reumadorp (www.reumadorp.nl) is een ontmoetingsplek op internet voor mensen met reuma. De Reumapatiëntenbond heeft hier verschillende chatboxen waar men kan 'praten' met mensen die dezelfde vorm van reuma hebben.
- De Reumalijn 0900 2030300 (€ 0,10 per minuut) of info@reumalijn.nl biedt ook lotgenotencontact en inhoudelijke informatie over medische zaken bij reuma. De reumalijn is een coproductie van het Reumafonds en de Reumapatiëntenbond. De medische voorlichting over reuma wordt verzorgd door het Reumafonds en de voorlichting over leven met reuma en lotgenotencontact vindt bij de Reumapatiëntenbond plaats. Cliënten kunnen hun zorgen en twijfels delen met speciaal opgeleide vrijwilligers die naast een luisterend oor adviezen en informatie verstrekken vanuit hun ervaringsdeskundigheid.

Overweging

De werkgroep is van mening dat de Reumapatiëntenbond en reumapatiëntenverenigingen een belangrijke rol vervullen bij het verstrekken van informatie aan patiënten. Door het geven van informatie via maandblad, de website, folders en de Reumalijn worden patiënten op de hoogte gehouden van (nieuwe) behandelingen, medicatie en van diverse aspecten over de gevolgen van het leven met reumatoïde artritis.

Literatuur

- Reumapatiëntenbond (2004). Reumapatiëntenbond, organisatie en activiteiten (handreiking).
- Reumafonds/Reumapatiëntenbond (2007). Reumalijn, jaarverslag 2006.
- Reumapatiëntenbond (2006). Ook voor u ... de Reumapatiëntenbond en de reumapatiëntenverenigingen.
- Reumapatiëntenbond. Reuma Uitgedaagd!, een zelfmanagementcursus.

7.5 Welke werkfactoren zijn geassocieerd met en voorspellend voor arbeidsongeschiktheid en welke arbeidsgerelateerde interventies zijn mogelijk bij werkenden met reumatoïde artritis?

Inleiding

Reumatoïde artritis is een chronische aandoening met grote sociale en financiële consequenties voor werknemers door directe zorgkosten en indirecte kosten als verlies van inkomen en werk. Artritis levert beperkingen op voor de arbeidsparticipatie door pijn, stijfheid, vermoeidheid en functionele beperkingen van de aangedane gewrichten. Onderzoek naar de arbeidsparticipatie toont aan dat al in de eerste jaren van de ziekte arbeidsongeschiktheid optreedt leidend tot verlies van werk en inkomen. Ziekteverzuim onder patiënten met RA is gemiddeld 18 dagen, hetgeen gelijk of licht verhoogd is ten opzichte van de overige werkenden in de algemene bevolking (15-18 dagen). De meldingsfrequentie is met 2,3 per jaar hoger dan de 1,3 bij de overige werkenden (NIVEL 2005, patiënten panel chronisch zieken).

In de vroege fase van de ziekte spelen ernst van de klachten, het leren omgaan met pijn en vermoeidheid, acceptatie van de ziekte en onzekerheid over toekomst en de belastbaarheid van aangedane gewrichten een rol bij ziekteverzuim. In het NIVEL-rapport worden als belangrijkste belemmeringen in relatie tot het werk gemeld: vermoeidheid/conditiegebrek (60%), lichamelijke beperkingen (44%), disfunctioneren ten gevolge van pijn (43%), concentratieproblemen (34%), problemen met verplaatsing op het werk (13%) en problemen met woon-werkvervoer (10%).

Vermoeidheid is sterk gerelateerd aan pijn, slaapstoornissen, depressiviteit, het aantal pijnlijke gewrichten en functionele capaciteit. Daarbij is er een verband met de eigen beoordeling van de gezondheid en het optreden van arbeidsongeschiktheid.

Onderzoek naar arbeidsparticipatie richt zich enerzijds op de werkfactoren en anderzijds op het effect van behandeling op arbeidsvermogen en participatie. Met name hoge fysieke taakeisen, een laag opleidingsniveau, gebrek aan regelmogelijkheden in het werk, het ontbreken van hulp van collega's en passieve coping zijn geassocieerd met verlies van arbeidsvermogen en permanente arbeidsongeschiktheid.

Onderzoek naar de effecten van behandeling op het arbeidsvermogen zijn beperkt. Bij gebruik van DMARD in de vroege fase van RA bleek dat dit een gunstig effect had op de mate van arbeidsongeschiktheid (Borg 1991). Zweeds prospectief onderzoek liet zien

dat 36 van de 86 patiënten met kort bestaande RA (korter dan 24 maanden) bij aanvang van de studie al arbeidsongeschikt waren (Fex 1998).

Samenvatting van de literatuur

Determinanten voor arbeidsongeschiktheid

Er zijn drie reviews verschenen die zich richten op voorspellende factoren voor arbeidsongeschiktheid (Verstappen, Sokka, De Croon). Verschillende sociodemografische, klinische en werkfactoren waren geassocieerd met ongeschiktheid. De Croon et al. en Sokka vonden hogere leeftijd, laag opleidingsniveau, een lage functionele capaciteit en hoge fysieke werkeisen sterk voorspellen voor arbeidsongeschiktheid.

Verstappen et al. bestudeerden longitudinale en cross-sectionele studies (1980 tot 2002) naar arbeidsongeschiktheidspercentage per land, de relatie tussen socio-economische, klinische en werkfactoren en voorspellende variabelen voor arbeidsongeschiktheid.

Ondanks verschillen in methodologie en definitie van de patiëntengroepen was arbeidsongeschiktheid in de vroege fase van de ziekte al hoog, variërend van 13-47%. Deze loopt op tot 61-67% na 10-15 jaar ziekte in Nederlandse en Europese studies. Ten opzichte van de algemene werkende populatie hebben RA-patiënten een sterk verhoogd risico op arbeidsongeschiktheid. Terugkeer in het werk lijkt mede afhankelijk van het socialezekerheidsstelsel en de flexibiliteit van de arbeidsmarkt. Ten opzichte van de Verenigde Staten, waar een geringe looncompensatie bestaat bij arbeidsongeschiktheid is terugkeer in het arbeidsproces geringer. Een van de conclusies van Sokka is dan ook dat arbeidsongeschiktheid bij RA-patiënten erg gecompliceerd is door de verschillende interacties tussen medische ziektefactoren, demografische variabelen, sociale omstandigheden en overheidsmaatregelen.

In Noorwegen werd een cross-sectionele studie gedaan in een patiënt populatie uit het Oslo-register (Odegard 2005). Een groep van 526 RA-patiënten met een gemiddelde ziekte duur van 11,3 jaar werd van 1994-2001 benaderd en onderzocht. Een groep van 224 patiënten hieruit in de werkende leeftijd werd onderverdeeld in drie groepen; werkend bij aanvang en na zeven jaar, niet-werkend bij aanvang en na zeven jaar en werkend bij aanvang maar arbeidsongeschikt gedurende de follow up. Opleidingsniveau, functieniveau, VAS, gemodificeerde HAQ, AIMS2, ASES en psychische status werden geanalyseerd. Bij aanvang was 17% arbeidsongeschikt bij een gemiddelde ziekte duur van twee jaar, na vijf jaar 35,5%, oplopend naar 44,4% na 13 jaar en 68,4% na 29,4 jaar. Hulpeloosheid als coping was de sterkst voorspellende psychologische variabele voor arbeidsongeschiktheid. De hoogte van de HAQ-score was eveneens negatief-voorspellend voor arbeidsongeschiktheid. Voor behoud van werk was een hoog opleidingsniveau beschermend tegen arbeidsongeschiktheid. Zwakte van de studie is de lage respons (66%) en hoge uitval 30%. Daarnaast is niet onderzocht of RA de oorzaak was van de ongeschiktheid.

Barret et al. onderzochten de impact van RA op de werkgelegenheid bij twee cohorten van RA-patiënten uit het Norfolk Arthritis-register met beginnende RA. Cohort 1 bestond

uit 160 patiënten met de diagnose tussen 1989 en 1992, die met 110 lokale gezonden werden gematched. Cohort 2 omvatte 134 patiënten met de diagnose in de periode 1994 tot 1997. Van cohort 1 was 30% ten gevolge van ziekte gestopt met werk in 1995. Arbeidsongeschiktheid bij RA-patiënten was na 1, 2, 5 en 10 jaar respectievelijk 14, 26, 33 en 39%. De 'baseline'-HAQ was de sterkst voorspellende variabele voor arbeidsongeschiktheid. Een HAQ $\geq 1,5$ had een OR van 3 om te stoppen met werk. Het krijgen RA boven de leeftijd van 50 jaar, gebrek aan opleiding en een lagere sociale klasse waren eveneens, niet significant met stoppen geassocieerd. RA-patiënten stopten 32 keer zo vaak met werk om gezondheidsredenen dan de controlegroep.

In Nederland werd bij 78 werkenden met RA door middel van vragenlijsten en telefonische interviews onderzoek (retrospectief) gedaan naar de relatie tussen moeheid, psychosociale werkkenmerken, fysieke werkeisen en arbeidsgeschiktheid (de Croon 1995). Werkenden werden geselecteerd uit de 'Early Arthritis Clinic'-populatie van 338 patiënten tussen 1995-2000 en hadden een gemiddelde ziekte duur van 3,1 jaar. Gemeten werden vermoeidheid (CIS), psychosociale werkkenmerken (VBBA), fysieke taakeisen (WAI), ziekteactiviteit (DAS-28) en pijn (VAS).

Advies van gezondheidsprofessionals werd verdeeld in drie categorieën, te weten: organisatorische, technische en individuele maatregelen en adviezen. Vermoeidheid, gebrek aan autonomie, weinig participatie bij besluitvorming over werk, weinig collegiale of leidinggevende steun en een hoge fysieke belasting (handkracht) voorspelden arbeidsongeschiktheid. De belangrijkste knelpunten waren fysiek van aard, zoals handmatig tillen en dragen en een ongunstige werkhouding. Alle professionals gaven individueel advies, terwijl de bedrijfsarts en reumatoloog ook organisatie- en technisch advies gaven. De bedrijfsfysiotherapeut gaf het meest technische adviezen. Adviezen resulteerden in effectieve maatregelen in het werk volgens de medewerkers.

In de ERAS-studie werden 732 patiënten uit verschillende regio's in Engeland met RA na vijf jaar geanalyseerd op de uitkomstmaat verandering of verlies van betaald werk (Young 2002). Behandeling was op basis van de Engels richtlijnen voor RA en de keuze van DMARD's werd bepaald door de reumatoloog. Jaarlijks werd de HAQ, RAI en het aantal gezwollen gewrichten en bezinking gemeten. Verzuim, verandering van werkuren en permanente arbeidsongeschiktheid werden geregistreerd. Bij aanvang werkte 49% (n=353), waarvan 60% (n=211) na vijf jaar nog werkte. Van de werkenden werkte 81% volledig bij aanvang. Ten gevolge van RA stopte 29% met werken. Arbeidsongeschiktheid was waarschijnlijk bij handmatige arbeid en een HAQ-'baseline'-waarde groter dan 1,5.

Multidisciplinaire revalidatie/arbeidsreïntegratie programma's

Op basis van een aantal ongecontroleerde studies lijkt het aannemelijk dat werkcrevalidatieprogramma's effectief kunnen bijdragen aan het behouden van werk en het reïntegreren in werkzaamheden.

De Buck et al. (2002) beschreven een aantal ongecontroleerde studies. Bij drie van de zes studies was sprake van een goed resultaat in de zin dat er een sterke stijging

was van het aantal werkenden (>30%). Een studie liet een stijging van 15% zien en bij twee studies werd geen verschil vastgesteld in de arbeidsparticipatie na interventie. Een daarvan (de Buck 2005) liet geen verschil in de reductie van arbeidsongeschiktheid tussen de normale poliklinische benadering en het multidisciplinaire arbeidsreïntegratie programma. Wel trad significante verbetering op wat betreft vermoeidheid en mentale status bij de laatste groep en tevredenheid bij bedrijfsartsen.

Medicamenteuze interventie en werkstatus

Een klein aantal studies heeft het effect bekeken van vroegtijdige medicamenteuze behandeling om ziekteactiviteit te onderdrukken op werkstatus en arbeidsparticipatie. In de FIN-RACO studie (Puolakka 2005) met patiënten met vroege actieve RA werd na vijf jaar follow-up het aantal verzuimdagen en permanente arbeidsongeschiktheid bepaald. Patiënten (n=162) werden de eerste twee jaar met drie DMARD's en prednisolon behandeld vergeleken met een DMARD, met of zonder prednisolon. Na zes maanden waren 29 patiënten in klinische remissie, 66 hadden een ACR50-respons, 29 hadden een ACR20-respons, terwijl 35 geen ACR20-respons bereikten. Hiermee correspondeerde de mediaan van het aantal ongeschikte dagen. Deze was 0, 4, 16, 352 dagen voor elke groep. Geen van de 44 patiënten die na zes en 12 maanden in remissie kwamen, raakte permanent arbeidsongeschikt, vergeleken met de ACR50 23% (n=15), ACR20 21% (n=6) en geen ACR20-respons 56% (n=6). De patiënten zonder een ACR20 vielen vroegtijdig en snel uit in het eerste jaar van de studie (40%). Een ACR50-respons was bij zes maanden niet beter dan een ACR20-respons.

Als onderdeel van de ASPIRE-studie werden twee groepen vergeleken wat betreft werkstatus en werkmogelijkheden na 46 weken behandeling met methotrexaat in combinatie met verschillende dosis infliximab (Smolen 2005). Bij aanvang was er een sterke relatie tussen werkstatus, voltijds werken en werkmogelijkheid en lichamelijke disfunctie (HAQ). Patiënten met een HAQ kleiner dan 1 werkten in 62% fulltime en beschouwden zich voor 80% als arbeidsgeschikt. Bij een HAQ groter dan 2 was dit 28% en 38%. Er was geen verschil in arbeidsparticipatie tussen beide groepen na 54 weken. In de infliximabgroep was de kans op verslechtering kleiner.

Yelin onderzocht de arbeidsparticipatie bij RA-patiënten die etanercept gebruikten versus een controlegroep met DMARD's. De eerste groep werkte meer uren per week.

In een observationele studie in de Verenigde Staten is door Allaire gekeken of het gebruik van anti-TNF- α -middelen de werkstatus van RA-patiënten kan voorspellen. Mogelijk hebben anti-TNF- α -middelen een beschermende rol in het behouden van werk bij RA-patiënten met een ziekte duur korter dan 11 jaar, hoewel andere factoren, zoals leeftijd, ernst van de ziekte en functionele beperkingen een grotere bijdrage leveren aan het voorspellen van de werkstatus.

Beoordeling van de belastbaarheid.

Bij de beoordeling van de belastbaarheid zal de bedrijfsarts een goede indruk moeten verkrijgen van de ziekteactiviteit, de mate van gewrichtsdestructie en daarmee gepaard

gaande functionele beperkingen in relatie tot de aard van de werkzaamheden. Ook de medicamenteuze behandeling is van betekenis voor de belastbaarheid ten gevolge van de ervaren bijwerkingen. Daarbij zullen ook psychische en psychosociale aspecten moeten worden meegewogen. In de vroege fase van de ziekte spelen verwerking en acceptatie een belangrijke rol. Een inadequate coping (hulpeloosheid) blijkt uit eerdergenoemde studies een voorspellende factor voor arbeidsongeschiktheid. Ook sociale steun en de thuissituatie dienen te worden meegewogen in het licht van de totale energetische belasting. De arbeidsanamnese zal alle werktaken en werkhandelingen goed in beeld moeten brengen om een goede afweging van de werkbelasting en belastbaarheid mogelijk te maken. Een beoordeling van de werkplek zelf voor een goede objectivering van de situatie door een deskundige kan hierbij essentiële informatie geven.

Voor advisering in de werksituatie gaat het niet alleen om het wegnemen van belemmerende factoren, maar ook om maatregelen, die werkhervatting bevorderen.

De bedrijfsarts beoordeelt de volgende werkaspecten:

- Aard van het werk. Met name een hoge lichamelijk belasting door handmatig en fysiek zwaar werk behoeft directe aanpassing van werktaken. Daarbij spelen ook verplaatsingen op het werk als veel lopen en langdurig staan een rol.
- Cognitieve belasting en werktempo.
- Technische en ergonomische aspecten van het werk inventariseren als werkhouding, gebruik van hulpmiddelen en meubilair.
- Organisatie van het werk. Door meer autonomie om zelf het werkproces te kunnen indelen en te plannen kan de belasting beter worden verdeeld over de dag en kunnen pauzemomenten worden gekozen om overbelasting te vermijden. Bij veel organisaties kan telewerk een uitkomst zijn.
- Duur van de werkbelasting. Door vermoeidheid en conditiegebrek zal afhankelijk van de ziekteactiviteit de werkduur te lang kunnen zijn. Aanpassing van de werktijden is dan noodzakelijk, dit kan zowel door verandering in aanvangstijd als door korter werken. Bij werkhervatting is vaak geleidelijke urenopbouw wenselijk.
- Werkverhoudingen en sociale steun vanuit de leidinggevende en collega's. Informatie en voorlichting van de werkomgeving helpt bij het verkrijgen van hulp en aanpassingen in de werksituatie.
- De bereikbaarheid van de werkplek.
- Woon-werkverkeer: een lange reistijd vergt extra energie. Autorijden of openbaar vervoer vormen soms een knelpunt voor werk(hervatting).

Beoordeling van psychologische aspecten:

- Bij acceptatie- en verwerkingsproblemen of bij misconcepties over eigen gezondheid en functioneren of optredende depressie of angstgevoelens is psychologische begeleiding in de vorm van (cognitieve) gedragstherapie wenselijk.
- Informatie en voorlichting over de ziekte en de eigen verwachtingen van patiënten ten aanzien van het behoud van werk dient vroegtijdig aan bod komen. Hiermee wordt perspectief geboden op het behoud van werk.
- Stimuleren van een actieve copingstijl en probleemoplossend vermogen.

Beoordeling van sociale aspecten:

- De bedrijfsarts kan adviseren over de balans tussen werk en privé. Ook vanuit de poliklinische setting met reumaconsulente of nurse practitioner zullen deze aspecten al de nodige aandacht krijgen.
- Ergonomische adviezen en aanpassingen worden voor de thuissituatie gegeven via de revalidatie, fysiotherapeut en ergotherapeut of voor de werksituatie door bedrijfsfysiotherapeut of arbeidshygiënist.

Begeleiding in het arbeids- en reïntegratieproces

Bij de arbeidsreïntegratie zijn veel verschillende hulpverleners betrokken. De bedrijfsarts staat dichtbij de werkvloer en adviseert de werkgever ten aanzien van de arbeidsmogelijkheden en werkaanpassingen. De (bedrijfs)fysiotherapeut en ergonoom kunnen adviseren ten aanzien van fysieke belasting, werkhouding, beperkingen en aanpassingen. De ergotherapeut kan bovendien de bedrijfsarts goed ondersteunen bij het in kaart brengen van de capaciteiten en de belastbaarheid van de cliënt in relatie tot de eisen die het werk aan de cliënt stelt, waarbij de thuissituatie en vrije tijd in ogenschouw worden genomen.

De reumatoloog is primair betrokken bij het verminderen van de ziekteactiviteit en de behandeling van de aandoening. Daarnaast wordt de verpleegkundig reumaconsulent poliklinisch voor informatievoorziening, psychosociale begeleiding en klinisch onderzoek ingezet.

De afgelopen jaren is in diverse pilots geprobeerd de arbocuratieve samenwerking te verbeteren. Dit heeft geresulteerd in een leidraad voor samenwerking tussen huisarts/specialist en bedrijfsarts. Met name bij RA-patiënten is samenwerking tussen de verschillende hulpverleners in de vroege fase van de ziekte essentieel voor het behoud van werk.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de volgende werkfactoren op korte en langere termijn arbeidsongeschiktheid voorspellen: zware fysieke belasting, met name handwerk als dragen, duwen en trekken; hoog werktempo; onvoldoende steun van collega's en leiding en weinig regelmogelijkheden. <i>Verstappen 1997, Sokka 2001, De Croon 2004</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat een passieve coping (hulpeloosheid) en hogere leeftijd de belangrijkste persoonlijke factoren zijn, die bepalend zijn voor verlies van werk. <i>Odegard 2005</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat adequate controle van de ziekteactiviteit bij patiënten met reumatoïde artritis leidt tot verminderde arbeidsongeschiktheid en behoud van werk. <i>Puolakka 2005, Smolen 2005</i>

Overige overwegingen

Regelmatige uitwisseling van informatie tussen bedrijfsarts en specialist over de aard van de werkzaamheden en belasting enerzijds en de belastbaarheid (gewrichtsschade, ziekteactiviteit) anderzijds kan arbeidsreïntegratie stimuleren en behoud van werk verbeteren. Arbeidsreïntegratieprogramma's die een multidisciplinaire aanpak hebben dienen verder te worden uitgebouwd en onderzocht.

Aanbevelingen

De bepaling van de arbeidsgeschiktheid is een individueel proces, waarbij aard van het werk, in relatie tot individuele fysieke en mentale capaciteiten en sociale situatie moeten worden geëvalueerd.

Het is van belang dat RA-patiënten vroegtijdig het spreekuur van de bedrijfsarts bezoeken, omdat het van groot belang is tijdig werkaanpassingen te realiseren.

Naast het bepalen van de individuele belastbaarheid is onderzoek van de werkplek en de werkomgeving noodzakelijk.

Het is van belang dat al in de vroege fase van ziekte alle betrokkenen in het behandel- en begeleidingsproces aandacht schenken aan de werkbelasting en de arbeidsmogelijkheden.

Bij de diagnose RA dient vroegtijdig de werksituatie te worden betrokken. Werkaanpassingen zijn essentieel voor het behoud van werk.

Literatuur

- Albers JM, Kuper HH, Riel PL van, Prevoo ML, Hof MA van 't, Gestel AM van, Severens JL. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology* 1999;38:423-30.
- Allaire SH, Li W, LaValley MP. Reduction of job loss in persons with rheumatic diseases receiving vocational rehabilitation: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3212-8.
- Allaire S, Wolfe F, Niu J, Zhang Y, Zhang B, LaValley M. Evaluation of the effect of anti-tumor necrosis factor agent use on rheumatoid arthritis work disability: the jury is still out. *Arthritis Rheum* 2008;59:1082-9.
- Allaire SH. Update on work disability in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:93-8.
- Barrett EM, Scott DG, Wiles NJ, Symmons DP. The impact of rheumatoid arthritis on employment status in the early years of disease: a UK community-based study. *Rheumatology* 2000;39:1403-9.
- Buck PD de, Schoones JW, Allaire SH, Vliet Vlieland TP. Vocational rehabilitation in patients with chronic rheumatic diseases: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:196-203.
- Chorus AM, Miedema HS, Wevers CJ, Linden S van der. Labour force participation among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:549-54.
- Chorus AM, Miedema HS, Wevers CW, Linden S van der. Work factors and behavioural coping in relation to withdrawal from the labour force in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1025-32.

- De Buck PDM, Breedveld J, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM. A multidisciplinary job retention vocational rehabilitation programme for patients with chronic rheumatic diseases: patients' and occupational physicians' satisfaction. *Ann Rheum Dis* 2004;63:562-8.
- De Buck PDM, le Cessie S, van den Hout WB, et al. Randomized comparison of a multidisciplinary job-retention vocational rehabilitation program with usual outpatient care in patients with chronic arthritis at risk for job loss. *Arthritis Rheum* 2005;53:682-690.
- De Croon EM, Sluiter JK, Nijssen TF, Dijkmans BAC, Lankhorst GJ, Frings-Dresen MHW. Predictive factors of work disability in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1362-67.
- Evers AW, Kraaijaat FW, Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Pain coping and social support as predictors of long-term functional disability and pain in early rheumatoid arthritis. *Behav Res Ther* 2003;41:1295-310.
- Fex E, Larsson BM, Nived K, Eberhardt K. Effect of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J Rheumatol* 1998;25:44-50.
- Frank RG, Beck NC, Parker JC, Kashani JH, Elliott TR, Haut AE, et al. Depression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:920-5.
- Gilworth G, Chamberlain MA, Harvey A, Woodhouse A, Smith J, Smyth MG, Tennant A. Development of a work instability scale for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003 Jun 15;49(3):349-54.
- Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:515-22.
- Hawley DJ, Wolfe F. Depression is not more common in rheumatoid arthritis: A 10-year longitudinal study of 6,153 patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 1993;20:2025-31.
- Jaarsveld CH van, Jacobs JW, Schrijvers AJ, Albada-Kuipers GA van, Hofman DM, Bijlsma JW. Effects of rheumatoid arthritis on employment and social participation during the first years of disease in The Netherlands. *Br J Rheumatol* 1998;37:848-53.
- Jong Z de, Munneke M, Zwiderman AH, Kroon HM, Jansen A, Runday KH, et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:2415-24.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051-65.
- Nordmark B, Blomqvist P, Andersson B, et al. *Scand J Rheumatol* 2006;35:7-14.
- Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:55-62.
- Roos AJ de, Callahan LF. Differences by sex in correlates of work status in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 1999;12:381-91.
- Sokka T, Pincus T. Markers for work disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1718-22.
- Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S71-4.
- Taal E. Selfefficacy, selfmanagement and patient education in rheumatoid arthritis (proefschrift). Enschede: Universiteit Twente, 1995.
- Verstappen SM, Bijlsma JW, Verkleij H, Buskens E, Blaauw AA, Borg EJ ter, et al. Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. *Arthritis Rheum* 2004;51:488-97.
- Yelin E, Trupin L, Katz P, Lubeck D, Rush S, Wanke L. Association between etanercept use and employment outcomes among patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3046-54.

8. Organisatie van zorg

Uitgangsvragen

1. Wat is er bekend over multidisciplinaire zorg bij patiënten met reumatoïde artritis? (inclusief indicaties multidisciplinaire zorg, leefstijladviezen).

Inleiding

De meeste patiënten met reumatoïde artritis (RA) hebben, naast de reumatoloog, in het verloop van de ziekte te maken met verschillende andere zorgverleners. Bij een samenwerkingsverband tussen zorgverleners vanuit verschillende disciplines is sprake van een multidisciplinair team. In een multidisciplinair team voor patiënten met reumatoïde artritis zijn, naast de patiënt zelf, meestal een reumatoloog, een verpleegkundige, een fysiotherapeut, een ergotherapeut en een maatschappelijk werker vertegenwoordigd. In sommige situaties is dit team aangevuld met andere zorgverleners, bijvoorbeeld een revalidatiearts, diëtist, psycholoog of een geestelijk verzorger/pastor. Kenmerkend voor de multidisciplinaire teambehandeling in de Nederlandse situatie is de multidisciplinaire teambespreking, waarin zorgverleners vanuit verschillende disciplines in samenspraak met de patiënt behandel-doelen en behandelplannen opstellen en de resultaten ervan evalueren. Multidisciplinaire teamzorg wordt zowel klinisch, poliklinisch als in dagbehandeling geboden, in gespecialiseerde reumaklinieken, revalidatiecentra of algemene ziekenhuizen. Naast de meer algemene multidisciplinaire teamzorg zijn er in verschillende instellingen ook multidisciplinaire samenwerkingsverbanden die zich richten op specifieke problematiek, zoals hand- of voetfunctieproblemen, cervicale problematiek of arbeidsproblemen.

Samenvatting van de literatuur

De effectiviteit van algemene multidisciplinaire teamzorg voor patiënten met RA is beschreven in een systematische review waarin 15 gecontroleerde onderzoeken (waarvan negen RCT's) werden geïncludeerd (Vliet Vlieland 1997). Zes onderzoeken vergeleken de effectiviteit van poliklinische multidisciplinaire teamzorg (duur 12-24 maanden) of klinische multidisciplinaire teamzorg (duur 10-28 dagen) met gebruikelijke poliklinische zorg. De ten tijde van deze onderzoeken gebruikelijke poliklinische zorg bestond hierbij uit zorg verleend door de reumatoloog, op indicatie aangevuld met andere zorgverleners. In één onderzoek werd een significant grotere verbetering gezien van het dagelijks functioneren in de groep met poliklinische multidisciplinaire teamzorg en in twee onderzoeken een significant grotere verbetering van ziekteactiviteit in de groep met klinische multidisciplinaire teamzorg ten opzichte van de gebruikelijke poliklinische zorg. Ten aanzien van pijn, ziekteactiviteit en dagelijks en psychosociaal functioneren werden geen statistisch significante verschillen tussen de groepen waargenomen of werden geen statistische

vergelijkingen tussen de twee groepen gepresenteerd. In de meeste onderzoeken waarin klinische multidisciplinaire teambehandeling werd vergeleken met reguliere poliklinische zorg, waren de verbeteringen binnen de groep met multidisciplinaire teamzorg groter dan binnen de groep met reguliere poliklinische zorg. In de onderzoeken waarin klinische multidisciplinaire teambehandeling met poliklinische multidisciplinaire teambehandeling of multidisciplinaire teamzorg in dagbehandeling met elkaar werden vergeleken, werden – behalve een grotere verbetering van het dagelijks functioneren in de groep met klinische multidisciplinaire teamzorg in één onderzoek – geen verschillen in effectiviteit gezien. De methodologische kwaliteit van de meerderheid van de in de review geïncordeerde onderzoeken was laag.

Sinds het verschijnen van deze review werden nog twee RCT's gepubliceerd (Lambert 1998, Tjhuis 2002, 2003, Van den Hout 2003). In beide RCT's werd klinische multidisciplinaire zorg vergeleken met multidisciplinaire zorg in dagbehandeling. Eén van de onderzoeken had nog een derde behandelarm, namelijk zorg verleend door de reumatoloog en reumaverpleegkundige, op indicatie aangevuld met zorg door andere zorgverleners (Tjhuis 2002, 2003, Van den Hout 2003). In beide RCT's werden patiënten met actieve ziekte en/of functionele achteruitgang bij wie geen medische noodzaak tot opname bestond, geïncordeerd. In beide RCT's werden vergelijkbare verbeteringen van ziekteactiviteit, dagelijks functioneren en kwaliteit van leven gezien in de groep met klinische multidisciplinaire teamzorg en de dagbehandelingsgroep (Lambert 1998, Tjhuis 2002, 2003, Van den Hout 2003). De effectiviteit van de zorg verleend door de reumatoloog en reumaverpleegkundige met inschakeling van andere zorgverleners op indicatie verschilde niet significant van die van de beide multidisciplinaire teamzorgbehandelingen (Tjhuis 2002, 2003, Van den Hout 2003).

In een gerandomiseerd onderzoek waarin bij mensen met chronische artritis en een arbeidsprobleem de effectiviteit van multidisciplinaire arbeidsbegeleiding werd vergeleken met reguliere poliklinische zorg, werden geen verschillen ten aanzien van behoud van betaald werk gezien (De Buck 2005). In dit onderzoek bestond de helft van de populatie uit patiënten met reumatoïde artritis. Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken bekend waarin andere specifieke vormen van multidisciplinaire teamzorg met reguliere poliklinische zorg werden vergeleken.

Conclusies

Niveau 1	Uit wetenschappelijk onderzoek is er enige aanwijzing dat klinische multidisciplinaire teamzorg effectiever is ten aanzien van het verminderen van ziekteactiviteit dan poliklinische zorg door de reumatoloog met verwijzing naar andere zorgverleners op indicatie bij patiënten met actieve reumatoïde artitis.
	A1 Vliet Vlieland 1997

Niveau 1	Multidisciplinaire teamzorg in dagbehandeling is even effectief ten aanzien van het verminderen van ziekteactiviteit en verbeteren van het dagelijks functioneren als klinische multidisciplinaire teamzorg bij patiënten met actieve reumatoïde artritis en/of achteruitgang in het dagelijks functioneren. A1 Vliet Vlieland 1997 A2 Lambert 1998, Tjhuis 2002, 2003, Van den Hout 2003
Niveau 1	De zorg verleend door reumatoloog en reumaconsulent met verwijzing naar andere zorgverleners op indicatie is even effectief als multidisciplinaire teamzorg (klinisch of in dagbehandeling) bij patiënten met reumatoïde artritis en achteruitgang in het dagelijks functioneren bij wie geen noodzaak tot opname bestaat. A2 Lambert 1998, Tjhuis 2002, 2003, Van den Hout 2003
Niveau 1	De meerwaarde van een op arbeidsproblematiek gerichte multidisciplinaire teambehandeling ten opzichte van poliklinische zorg door de reumatoloog met verwijzing naar andere zorgverleners op indicatie bij patiënten met chronische artritis en een arbeidsprobleem is niet aangetoond. A2 De Buck 2005
Niveau 4	Er is geen wetenschappelijk onderzoek beschikbaar waarin de effectiviteit van andere specifieke vormen van multidisciplinaire teamzorg (bijvoorbeeld handteams, voetenteams) wordt vergeleken met reguliere poliklinische zorg.

Overige overwegingen

Omdat multidisciplinaire teamzorg een complexe interventie is, waarvan zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze zorg deel uitmaken, is tot dusverre onduidelijk in welke mate de verschillende componenten ervan bijdragen aan de effectiviteit (Stucki 2003). Uit verschillende wetenschappelijke onderzoeken is gebleken dat multidisciplinaire zorg in dagbehandeling significant goedkoper is dan klinische multidisciplinaire zorg (Vliet Vlieland 1997, Lambert 1998, Tjhuis 2002, 2003, Van den Hout 2003). De zorg verleend door reumatoloog en reumaverpleegkundige is daarnaast significant goedkoper dan zowel klinische multidisciplinaire teamzorg als multidisciplinaire teamzorg in dagbehandeling (Tjhuis 2002, 2003, Van den Hout 2003). Uit onderzoek naar patiëntensatisfactie bleek de tevredenheid met multidisciplinaire teamzorg groter

te zijn dan die met de zorg verleend door reumatoloog en reumaverpleegkundige. Geen van de onderzoeken naar de effectiviteit van multidisciplinaire teamzorg richtte zich specifiek op patiënten met vroege artritis.

In internationale richtlijnen wordt gesteld dat elke patiënt met reumatoïde artritis toegang dient te hebben tot behandeling door een multidisciplinair team (Kennedy 2005, Woolf 2007).

In de dagelijkse praktijk wordt multidisciplinaire zorg gericht op specifieke problematiek, zoals arbeidsteams, handenteams of voetenteams, door patiënten met reumatoïde artritis positief gewaardeerd (De Buck 2004).

Aanbevelingen

- Voor patiënten met reumatoïde artritis voor wie poliklinische behandeling door de reumatoloog, aangevuld met begeleiding door de reumaverpleegkundige en eventuele andere zorgverleners op indicatie, onvoldoende effectief is of om praktische of medische redenen niet mogelijk is, wordt multidisciplinaire teambehandeling aanbevolen. Vanwege de lagere kosten verdient multidisciplinaire teambehandeling in dagbehandeling de voorkeur boven klinische multidisciplinaire teambehandeling.
- Bij lokale of specifieke problematiek kan in individuele gevallen, waarbij poliklinische behandeling door de reumatoloog, de reumaverpleegkundige en eventuele andere zorgverleners op indicatie onvoldoende effectief is gebleken of om praktische of medische redenen niet mogelijk is, verwijzing naar een gespecialiseerd multidisciplinair team (bijvoorbeeld arbeidsteam of handenteam) worden overwogen.

Literatuur

- De Buck PDM, Breedveld J, Van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM. A multidisciplinary job retention vocational rehabilitation programme for patients with chronic rheumatic diseases: patients' and occupational physicians' satisfaction. *Ann Rheum Dis* 2004;63:562-8.
- De Buck PDM, Le Cessie S, Van den Hout WB, Peeters AJ, Runday HK, Westedt ML, et al. Randomized comparison of a multidisciplinary job-retention vocational rehabilitation program with usual outpatient care in patients with chronic arthritis at risk for job loss. *Arthritis Rheum* 2005;53:682-90.
- Kennedy T, McCabe C, Struthers G, et al. BSR guidelines on standards of care for persons with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:553-6.
- Lambert CM, Hurst NP, Forbes JF, Lochhead A, Macleod M, Nuki G. Is day care equivalent to inpatient care for active rheumatoid arthritis? Randomised controlled clinical and economic evaluation. *BMJ* 1998;316:965-9.
- Stucki, G. Understanding disability. *Ann Rheum Dis* 2003;62:289-90.
- Tijhuis GJ, Zwiderman AH, Hazes JMW, Breedveld FC, Vliet Vlieland TPM. The two-year follow-up of a RCT of a clinical nurse specialist intervention, inpatient and day patient team care in rheumatoid arthritis. *J Adv Nurs* 2003;41:34-43.

- Tijhuis GJ, Zwiderman AH, Hazes JMW, van den Hout WB, Breedveld FC, Vliet Vlieland TPM. A randomized comparison of care provided by a clinical nurse specialist, inpatient team care and day patient team care in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;47:525-31.
- Van den Hout WB, Tijhuis GJ, Zwiderman AH, Hazes JMW, Breedveld FC, Vliet Vlieland TPM. Cost-effectiveness and cost-utility analysis of multidisciplinary care in patients with rheumatoid arthritis: a randomised comparison of clinical nurse specialist care, inpatient team care, and day patient care. *Ann Rheum Dis* 2003;62:308-15.
- Vliet Vlieland TPM, Hazes JMW. Efficacy of multidisciplinary team care programs in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:110-22.
- Woolf AD, and the European Union of Medical Specialists Section of Rheumatology/European Board of Rheumatology. Health care services for those with musculoskeletal conditions: a rheumatology service. Recommendations of the European Union of Medical Specialists Section of Rheumatology/European Board of Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2007;66:293-301.

9. Implementatie van de richtlijn en indicatoren

9.1 Hoe kan de implementatie van deze richtlijn worden bevorderd?

Achtergrond

De implementatie van multidisciplinaire richtlijnen is in Nederland vooralsnog niet intensief onderzocht. Onderzoek naar de implementatie van standaarden (voor huisartsen) is wel beschikbaar. Uit deze onderzoeken kunnen conclusies getrokken worden, die waarschijnlijk ook relevant zijn voor de implementatie van multidisciplinaire richtlijnen.

In een onderzoeksrapport 'Effectieve implementatie: theorieën en strategieën' zijn belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven (Hulscher 2000, Grol 2003). Uit dit onderzoek blijkt dat richtlijnen, die gemaakt en verspreid worden door erkende specialisten, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' verspreid worden, relatief succesvol zijn. Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en – na acceptatie – op de implementatie (Grol 1998).

Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar en flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Verder is het bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie wordt uitgezet, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en op basis daarvan aanpasbaar is. Van belang is tevens dat in de richtlijn, waar relevant, behalve aan het zorgverlenerperspectief ook aandacht wordt geschonken aan patiëntperspectief en aan het maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld: kosten en organisatie van zorg). Ten slotte is het van belang dat de richtlijn na implementatie ook daadwerkelijk geëvalueerd wordt en, indien nodig aangepast aan nieuwe inzichten. Een instrument ter controle van deze items is beschikbaar (AGREE-instrument).

De richtlijn RA is zo veel mogelijk opgesteld aan de hand van deze AGREE-criteria. De richtlijn is transparant in de argumentatie voor wat betreft de balans tussen wetenschappelijke overwegingen en overige overwegingen, zoals praktijkorganisatie, maatschappijbelang, patiëntwensen en voorkeuren.

Naast een intrinsiek optimaal opgestelde richtlijn kunnen diverse maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen.

De belangrijkste conclusies ten aanzien van de effectiviteit van implementatiestrategieën van richtlijnen zijn (NHS 1999, Bero 1998, Wensing 1994, Wensing 1998):

- Voor optimale implementatie van de richtlijn moet aandacht worden besteed aan factoren die compliantie met de richtlijn kunnen bevorderen of belemmeren (per doelgroep en/of setting); een goede analyse van deze bevorderende en belemmerende factoren is noodzakelijk vóór implementatie.
- Er bestaat geen één-op-één relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën.
- Het is onmogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn), diverse strategieën zullen moeten worden gecombineerd.

Implementatie richtlijn RA

De werkgroep rekent het niet tot haar taak exact weer te geven hoe deze richtlijn geïmplementeerd zal moeten worden. Wel wil zij in deze beknopte bijdrage een aantal voorstellen ter bevordering van de implementatie doen.

De volgende activiteiten zijn reeds ondernomen of in gang gezet ter bevordering van de implementatie van de richtlijn diagnostiek en behandeling van RA:

- De richtlijn zal zo intensief mogelijk worden verspreid onder de leden van de verschillende beroepsverenigingen.
- Informatie over de richtlijn zal worden verstrekt in publicaties in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en zo mogelijk in andere tijdschriften.
- Formuleren van resterende onderzoeksthema's en vragen die voor verdere onderbouwing van de richtlijn noodzakelijk zijn en doorspelen daarvan aan de verschillende subsidiegevers en beleidsmakers.
- De richtlijn komt integraal op het internet op de website van het CBO (www.cbo.nl). Daar waar mogelijk wordt de richtlijn gepubliceerd op de websites van de betrokken wetenschappelijke verenigingen.
- Project inventarisatie stand van zaken m.b.t. invoering DAS (zie ook volgende paragraaf bij indicatoren voor de wijze en frequentie van monitoring van RA).
- Inventarisatie bevorderende en belemmerende factoren.

De werkgroep stelt de volgende activiteiten voor ter bevordering van de implementatie van de richtlijn diagnostiek en behandeling van RA.

- Presentatie van de aanbevelingen van de richtlijn op wetenschappelijke bijeenkomsten van betrokken beroepsorganisaties.
- Op de eerstkomende wetenschappelijke jaarvergaderingen van de deelnemende verenigingen de bespreking van de richtlijn agenderen om 'startproblemen' met de richtlijn te inventariseren en bijstelling mogelijk te maken.

- Ontwikkeling en gebruik van hulpmiddelen voor de implementatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk, zoals bijvoorbeeld een PDA-versie van de richtlijn.
- Ontwikkeling van patiëntenvoorlichtingsmateriaal ter ondersteuning van de richtlijn.
- Naleving van de richtlijn kan ook via patiënten worden nagevraagd, bijvoorbeeld via CQ-index vragenlijst.
- De werkgroep adviseert – waar relevant – delen van de richtlijn om te zetten in protocollen, rekening houdend met lokale omstandigheden.
- De lokale implementatie van de richtlijn in de lokale protocollen zal tijdens visitaties voor kwaliteit van zorg en opleiding worden geëvalueerd via medical audit, ed.
- Een budgetimpactanalyse kan worden uitgevoerd om te onderzoeken welke consequenties de geformuleerde aanbevelingen van de richtlijn hebben op de kosten binnen de zorg voor RA-patiënten.
- Regelmatige evaluatie van de voortgang in implementatie en navolging van de richtlijn; dit kan met behulp van indicatoren (zie ook volgende paragraaf).
- Gerichte uitleg van de richtlijn in de media, zodat patiënten via eenvoudige en frequent geraadpleegde bronnen (tijdschriften, kranten) op de hoogte zijn van verandering in beleid.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven en voorstellen zal bijdragen aan implementatie van deze richtlijn en daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van zorg.

Literatuur

- Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998;317:465-8.
- Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Gezondheidsraad: Den Haag, 2000 publicatie nr 2000/18.
- Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mookink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858-61.
- Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003 Oct 11;362(9391):1225-30. Review.
- Hulscher M, Wensing M, Grol R: Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000.
- NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. *Effect. Health Care* 1999. (feb)
- The AGREE collaboration. Agree instrument. www.agreecollaboration.org (NEJM in press 2001).
- Wensing M, Grol R. Single and combined strategies for implementing changes in primary care: a literature review. *Int J Qual Health Care* 1994;6:115-32.
- Wensing M, Weijden T van der, Grol R. Implementing guidelines and innovations in general practice: which interventions are effective? *Br J Gen Pract* 1998;48:991-7.

9.2 Indicatoren reumatoïde artritis

Inleiding

Voor het verbeteren van de kwaliteit van zorg kunnen verschillende instrumenten worden gebruikt, zoals bij- en nascholing, audits, indicatoren, visitatie en certificatie van praktijken/instellingen. Richtlijnen kunnen hierbij als basis voor verbeterprojecten worden gebruikt en zijn dus een belangrijk hulpmiddel om nieuwe inzichten in de zorg in te voeren. Afstemming met en inzet van andere instrumenten is essentieel om implementatie van richtlijnen te bevorderen. Op basis van de richtlijn RA is een instrument voorbereid om de implementatie van zwaartepunten uit de richtlijn te faciliteren: indicatoren.

Indicatoren

Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van de kwaliteit van de geleverde zorg. Een indicator heeft een signaalfunctie: het is geen directe maat voor kwaliteit, maar wijst op een bepaald aspect van het functioneren en kan aanleiding zijn tot nader onderzoek. Het betreft hier de kern van de kwaliteitszorg: het daadwerkelijk meten van de kwaliteit van zorg en op grond van die meting het eventueel invoeren van verbeteringen met als doel de kwaliteit van zorg gericht te verbeteren. Er wordt onderscheid gemaakt in drie typen indicatoren: proces-, uitkomst- en structuurindicatoren.

Indicatoren kunnen zorgaanbieders inzicht geven in de resultaten van het eigen zorgproces en helpen bij interne sturing en verbetering ervan. Indicatoren met dit doel worden interne indicatoren genoemd. Indicatoren kunnen ook gebruikt worden om de prestaties van instellingen onderling te vergelijken (benchmarken). Door een structurele feedback van de uitkomsten van het medisch-specialistisch handelen en de introductie van benchmarking kan een voortdurende procesverbetering plaatsvinden.

Indicatoren kunnen ook een ander doel dienen. De overheid, Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en patiënten/consumenten willen beoordelen of zorgaanbieders voldoende kwaliteit leveren en streven daarvoor naar geschikte indicatoren. Indicatoren met dit doel worden ook wel externe indicatoren genoemd. De externe indicatoren kunnen ook bij DBC-onderhandelingen worden ingezet.

Een subwerkgroep heeft zich bezig gehouden met het opstellen van interne en externe indicatoren voor RA-zorg. Een beschrijving van het proces en uitgewerkte factsheets zijn opgenomen in aparte rapportages. Een belangrijke gedachte bij het opstellen van de indicatoren is geweest, die onderdelen van het zorgproces te kiezen waar verwacht wordt dat de meeste winst behaald kan worden.

In opdracht van de Orde van Medisch Specialisten is een methodologisch instrument ontwikkeld dat dient als evaluatie- en toetsingskader voor indicatoren. In de toekomst te ontwikkelen zorginhoudelijke indicatoren dienen aan de methodologische eisen van dit

zogenaamde AIRE-instrument (Appraisal of Indicators, Research and Evaluation). Bij het opstellen van de indicatoren zijn relevante elementen uit het AIRE-instrument toegepast. Het daadwerkelijk invoeren en meten van de indicatoren valt buiten de verantwoordelijkheid van de richtlijnwerkgroep.

9.2.1 Interne indicatoren voor diagnostiek en behandeling en voor de wijze en frequentie van monitoring

Indicatoren voor diagnostiek en behandeling

Interne indicatoren hebben als doel het inzichtelijk maken van het zorgproces met betrekking tot de diagnose en behandeling van RA. De indicatoren kunnen worden gebruikt voor bijsturing en ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering binnen het eigen centrum. Op grond van meting van de indicatoren kunnen gerichte verbeteracties in gang gezet worden. Daarnaast kunnen de indicatoren als basis dienen voor het opzetten van een kwaliteitskader rondom RA-zorg (bijvoorbeeld door opname van de indicatoren in kwaliteitsvisite/medical audit). Uiteindelijk zal dit moeten resulteren in een verbetering van de kwaliteit van zorg voor RA-patiënten in Nederland en reductie van de variatie tussen ziekenhuizen.

De volgende interne indicatoren zijn geselecteerd:

1. Beschikbaarheid reumaverpleegkundige binnen de polikliniek:
 - a. Wat is het aantal FTE reumaverpleegkundigen binnen de polikliniek dat beschikbaar is per 100.000 adherentie?
2. Het percentage patiënten waarbij de ontstekingsactiviteit onder controle is
 - a. Percentage patiënten waarbij de laatst gemeten CRP <10 of waarbij de BSE lager is dan 15.
 - b. Percentage patiënten met RA bij wie CRP of de BSE is gemeten
3. Beschikbaarheid multidisciplinaire spreekuren
 - a. Welke van de onderstaande multidisciplinaire spreekuren is binnen uw ziekenhuis aanwezig?
 - reumato-orthopedisch spreekuur (moeilijke voeten/heup/knieproblematiek)
 - reumato-plastischchirurgisch-revalidatie spreekuur
4. Patiëntenvoorlichting
 - a. Komen in het gesprek met de reumatoloog of reumaverpleegkundige aan RA-patiënten de volgende aspecten aan bod?

Behandeling:

 - Medicatiebeleid en toelichting op mogelijke risico's *Ja/Nee*
 - Doorgeven van uitslagen aan patiënt van DAS/ziekteactiviteiten, bloed- en röntgenonderzoek *Ja/Nee*

Niet-medicamenteuze zorg:

 - Behoeftte aan oefentherapie of aangepaste bewegingsactiviteiten¹ *Ja/Nee*

¹ Begeleiding van fysiotherapeut, oefentherapeut Mensendieck of Cesar, al dan niet in groepsverband of aangepaste bewegingsactiviteiten.

- Leefstijladviezen *Ja/Nee*
- Behoeftte aan ergotherapie, aanpassingen, en hulpmiddelen *Ja/Nee*
- Behoeftte aan psychosociale ondersteuning en educatie² *Ja/Nee*

Wordt de RA-patiënt, mondeling of schriftelijk, op de hoogte gesteld van de volgende informatie:

- Kennis van beschikbaarheid reumaverpleegkundige *Ja/Nee*
 - Verstrekken van patiëntenbrochures of wijzen op digitale informatie (www.reuma-online.nl) *Ja/Nee*
 - Wijzen op bestaan Reumalijn voor informatie over leven met reuma en lotgenotencontact *Ja/Nee*
 - Wijzen op bestaan Reumapatiëntenbond en reumapatiëntenverenigingen voor patiënteninformatie en lotgenotencontact *Ja/Nee*
- Wordt met patiënt gesproken over zijn ervaringen afgelopen periode, waar tegenaan gelopen wordt, zijn zorgen, behoeften en verwachtingen? *Ja/Nee*
 - Percentage patiënten dat binnen een jaar na diagnose een gesprek heeft gehad met de reumaverpleegkundige.
- Gebruik 'biologicals'
 - Percentage patiënten bij wie biologicals (anti-TNF) zijn voorgeschreven
 - Percentage patiënten bij wie CCP-positief is in de patiëntenpopulatie bij wie biologicals is voorgeschreven.
 - Percentage patiënten bij wie methotrexaat >20 mg per week is voorgeschreven
 - Percentage patiënten bij wie prednison >5 mg per dag is voorgeschreven
 - Toegangstijd polikliniek voor nieuwe RA-patiënten (<3 weken)
 - Beschikbaarheid reumazorg
 - Aantal FTE reumatologen per 100.000 adherentie

Indicatoren voor de wijze en frequentie van monitoring van RA

Aanbevelingen voor het monitoren van RA zijn beschreven in de literatuur en internationale richtlijnen. Ook in de CBO-richtlijn komt dit ter sprake in *hoofdstuk 3.8*. Er wordt geadviseerd periodiek ziekteactiviteit, structurele schade, functionele beperkingen en de aanwezigheid van comorbiditeit te meten. Daarnaast wordt aangegeven dat invoering van intensieve monitoring van ziekteactiviteit alleen zinvol is indien bij (te) hoge ziekteactiviteit het medicamenteuze beleid snel en adequaat wordt aangepast. Er bestaat echter geen consensus over hoe, en hoe vaak deze elementen moeten worden gemeten. Verder dient te worden nagegaan hoe dit praktisch kan worden georganiseerd. Daarom zijn indicatoren ontwikkeld specifiek voor de wijze en frequentie voor het monitoren van RA, door middel van een 'RAND modified delphi'-methodiek. Deze techniek bestaat uit een systematisch literatuuronderzoek waar potentiële indicatoren uit voortkomen die vervolgens worden beoordeeld door een expertpanel. De lijst van potentiële indicatoren is tweemaal schriftelijk aan een expertpanel voorgelegd. Tussen de twee rondes vond een consensusbijeenkomst plaats.

² Interventies gericht op omgaan met ziekte en gevolgen daarvan.

In het panel zaten reumatologen die waren betrokken bij de ontwikkeling van de CBO-richtlijn en reumatologen van de commissie kwaliteit van de NVR. Twaalf van de 13 reumatologen wilden uiteindelijk meewerken. In de eerste ronde is aan hen gevraagd op een schaal van 1 tot 9 aan te geven in hoeverre de indicator een goede maat was voor kwaliteit van monitoring. Ze mochten adviezen geven en aanpassingen aandragen waar zij dat nodig achtten. Verder werd aan hen gevraagd indicatoren verder te operationaliseren. Indicatoren met een mediane score kleiner of gelijk aan 3 werden geëxcludeerd. Indicatoren met mediane score groter of gelijk aan 7 werden geïnccludeerd als minder dan 33% in de range van 1 tot 3 viel. Indicatoren met een score tussen de 4 en 6 werden bediscussieerd tijdens een panelbijeenkomst.

De volgende interne indicatoren zijn geselecteerd voor de wijze en frequentie voor monitoring van RA in de eerste ronde. Hoe de indicatoren daadwerkelijk worden geoperationaliseerd is eveneens vermeld.

Procesindicatoren

- Follow-up
 - Bij RA-patiënten bij wie remissie niet is bewezen ($DAS28 \geq 2,6$), dient de reumatoloog binnen drie maanden een vervolgfafspraak te maken.
 - Percentage RA-patiënten niet in remissie ($DAS28 \geq 2,6$) met een vervolgfafspraak binnen drie maanden.
 - Bij RA-patiënten in remissie ($DAS28 < 2,6$) dient de reumatoloog OF ondersteuner de patiënt na een half jaar weer te zien. Jaarlijks dienen RA-patiënten in remissie door de reumatoloog te worden gezien om de band tussen reumatoloog en patiënt te behouden.³
 - Percentage RA-patiënten in remissie ($DAS28 < 2,6$) met een vervolgfafspraak binnen een half jaar met reumatoloog of ondersteuner.
 - Percentage RA-patiënten in remissie ($DAS28 < 2,6$) met een vervolgfafspraak binnen een jaar met de reumatoloog.
- Het meten van ziekteactiviteit
 - Bij RA-patiënten dient de reumatoloog OF ondersteuner de ziekteactiviteit het eerste bezoek en elke vervolgfafspraak te meten met behulp van de DAS28.
 - Percentage eerste bezoeken en vervolgfafspraken van RA-patiënten bij wie de DAS28 gemeten is door reumatoloog of ondersteuner.
- Het meten van structurele schade
 - Bij patiënten met (verdenking op) RA dient de reumatoloog initieel en binnen één jaar na diagnose röntgenfoto's van handen en voorvoeten aan te vragen voor diagnostiek, prognostiek en het bepalen van de medicamenteuze strategie.
 - Percentage patiënten met (verdenking op) RA bij wie initieel en binnen één jaar na diagnose röntgenfoto's van handen en voorvoeten zijn aangevraagd door de reumatoloog.

³ Een ondersteuner kan een reumaverpleegkundige, reumaconsulent, nurse practitioner of een physician assistant zijn.

- b. Bij RA-patiënten bij wie de ziekteactiviteit matig/ hoog is (DAS28 >3,2), is het NIET zinvol röntgenfoto's van handen en voorvoeten aan te vragen, aangezien het effect van ziekte-activiteit op de structurele schade pas later zichtbaar is, tenzij er nog geen röntgenfoto's zijn gemaakt in het afgelopen jaar.
→ Percentage RA-patiënten bij wie ziekteactiviteit matig/hoog is (DAS28 >3,2), bij wie GEEN röntgenfoto's van handen en voorvoeten zijn aangevraagd, tenzij er nog geen röntgenfoto's zijn gemaakt in het afgelopen jaar.
- c. Bij RA-patiënten dient de reumatoloog NA een periode van persisterende ziekteactiviteit (twee opeenvolgende DAS28-scores >3,2) röntgenfoto's van handen en voorvoeten aan te vragen indien er nog geen röntgenfoto's van handen en voorvoeten zijn aangevraagd in het afgelopen jaar.
→ Percentage RA-patiënten die een periode van persisterende ziekte-activiteit (twee opeenvolgende DAS28-scores >3,2) hebben doorgemaakt, bij wie röntgenfoto's van handen en voorvoeten daarna zijn aangevraagd, indien deze in het afgelopen jaar nog niet zijn gemaakt.
4. Het meten van functionaliteit
 - a. Bij RA-patiënten dient de reumatoloog OF ondersteuner jaarlijks functionaliteit te meten door een HAQ-vragenlijst door de patiënt te laten invullen.
→ Percentage RA-patiënten bij wie jaarlijks een HAQ-vragenlijst is afgenomen door de reumatoloog of ondersteuner.
5. Intensiveren van medicatie
 - a. Bij RA-patiënten die al voor een adequate periode met een bepaalde therapie zijn behandeld en bij wie sprake is van matige of hoge ziekteactiviteit dient de reumatoloog de medicatie te intensiveren.⁴
→ Percentage RA-patiënten met matige of hoge ziekteactiviteit (DAS28 >3,2) die al voor een adequate periode met een bepaalde therapie zijn behandeld, bij wie de medicatie is geïntensiveerd door de reumatoloog.
 - b. Bij RA-patiënten dient de reumatoloog op basis van ziekteactiviteit te handelen (DAS28-gestuurd) tenzij comorbiditeit, extra-articulaire complicaties EN/OF bijwerkingen dit verhinderen.
→ Percentage vervolfbezoeken van RA-patiënten bij wie op basis van ziekteactiviteit (DAS28-gestuurd) is gehandeld tenzij comorbiditeit, extra-articulaire complicaties EN/OF bijwerkingen dit verhinderen.

Structuurindicatoren

6. Binnen de polikliniek dienen DAS28-scores (elektronisch) vastgelegd en op te vragen te zijn voor RA-patiënten die worden behandeld met biologicals.
→ Percentage RA-patiënten die worden behandeld met biologicals bij wie DAS28-scores (elektronisch) vastgelegd en op te vragen zijn.

⁴ Intensiveren: toevoegen/switch DMARD of biological, toevoegen corticosteroïd, verhogen dosis DMARD of biological of corticosteroïd

7. Binnen de polikliniek dienen DAS28-scores (elektronisch) vastgelegd en op te vragen te zijn voor alle RA-patiënten.
→ Percentage RA-patiënten bij wie DAS28-scores (elektronisch) vastgelegd en op te vragen zijn.
8. Binnen de polikliniek dienen DAS28-scores beschikbaar te zijn tijdens het consult met de reumatoloog.
→ Percentage consulten van RA-patiënten bij wie DAS28-scores beschikbaar zijn tijdens het consult met de reumatoloog.
9. Binnen de polikliniek dienen voldoende reumaverpleegkundigen aanwezig te zijn voor intensieve monitoring van ziekteactiviteit (voldoende: gedefinieerd als: minimaal één reumaverpleegkundige)
→ Ten minste 1 reumaverpleegkundige binnen de polikliniek: Ja/Nee
10. Binnen de polikliniek dient er een zelfstandig spreekuur te zijn voor reumaverpleegkundigen voor intensieve monitoring van ziekteactiviteit.
→ Zelfstandig spreekuur voor reumaverpleegkundigen binnen de polikliniek: Ja/Nee
11. Binnen de polikliniek dienen reumaverpleegkundigen en reumatologen goed getraind te zijn in het verrichten van gewrichtsscores voor intensieve monitoring van ziekteactiviteit.
→ Hebben reumatologen een gewrichtsscore-training gevolgd in de afgelopen vijf jaar? Ja/Nee
→ Worden er cursussen aangeboden aan reumaverpleegkundigen: Ja/Nee, zo ja hoe vaak?
→ Jaarlijkse standaardisatie tussen reumaverpleegkundigen en reumatoloog.\

Uitkomstindicatoren

12. Percentage RA-patiënten met een DAS28-score groter dan 5,1 bij diagnose bij wie na zes maanden een DAS28-score kleiner dan 3,2 is bereikt.
13. Percentage RA-patiënten in complete remissie 1 jaar na diagnose.
14. Percentage RA-patiënten dat in complete remissie is op peildatum.
15. Percentage RA-patiënten bij wie jaarlijks ten minste X-aantal DAS-metingen zijn verricht.

9.2.2 Externe indicatoren

Een subwerkgroep heeft, samen met een aantal personen betrokken bij de kwaliteitsvisite van de reumatologen, een aantal externe indicatoren ontwikkeld. Het is de bedoeling dat de komende jaren door alle ziekenhuizen in Nederland dezelfde informatie wordt geleverd over de kwaliteit van zorg aan de hand van geformuleerde externe indicatoren. Deze informatie zal in de toekomst openbaar zijn en voor het publiek toegankelijk via de websites van ziekenhuizen en van de overheid (KiesBeter.nl). De ontwikkelde externe indicatoren worden overgenomen door Zorgverzekeraars Nederland (ZN) in hun inkoopgids en gebruikt voor de zorginkoop.

De volgende externe indicatoren zijn geselecteerd:

1. Beschikbaarheid reumaverpleegkundige binnen de polikliniek.
 - a. Is een reumaverpleegkundige binnen de polikliniek aanwezig met een zelfstandig spreekuur?
 - b. Wat is het aantal FTE reumaverpleegkundigen binnen de polikliniek dat beschikbaar is per 100.000 adherentie?
2. Monitoring van ziekteactiviteit bij patiënten met RA.
 - a. Wordt binnen de afdeling reumatologie DAS-gestuurd gewerkt?
 - b. Zijn DAS-28 metingen elektronisch vastgelegd en op te vragen?
 - c. (vervolgindicator) Het percentage patiënten met een lage ziekteactiviteit (DAS-28 <3,2)
3. Het percentage patiënten bij wie de ontstekingsactiviteit onder controle is.
 - a. Percentage patiënten bij wie de laatst gemeten CRP <10 of waarbij de BSE lager dan 15 is.
 - b. Percentage patiënten met RA bij wie CRP of de BSE is gemeten.
4. Beschikbaarheid multidisciplinaire spreekuren.
 - a. Welke van de onderstaande multidisciplinaire spreekuren is binnen uw ziekenhuis aanwezig?
reumato-orthopedisch spreekuur (moeilijke voeten/heup/knieproblematiek);
reumato-plastischchirurgisch-revalidatie spreekuur.
5. Patiëntenvoorlichting
 - a. Komen in het gesprek met de reumatoloog of reumaverpleegkundige aan RA-patiënten de volgende aspecten aan bod?
Behandeling:
 - Medicatiebeleid en toelichting op mogelijke risico's *Ja/Nee*
 - Doorgeven van uitslagen aan patiënt van DAS/ziekteactiviteiten, bloed- en röntgenonderzoek *Ja/Nee**Niet-medicamenteuze zorg:*
 - Behoefte aan oefentherapie of aangepaste bewegingsactiviteiten⁵ *Ja/Nee*
 - Leefstijladviezen *Ja/Nee*
 - Behoefte aan ergotherapie, aanpassingen, en hulpmiddelen *Ja/Nee*
 - Behoefte aan psychosociale ondersteuning en educatie⁶ *Ja/Nee*
 - b. Wordt de RA-patiënt, mondeling of schriftelijk, op de hoogte gesteld van de volgende informatie:
 - Kennis van beschikbaarheid reumaverpleegkundige *Ja/Nee*
 - Verstrekken van patiëntenbrochures of wijzen op digitale informatie (www.reuma-online.nl) *Ja/Nee*
 - Wijzen op bestaan Reumalijn voor informatie over leven met reuma en lotgenotencontact *Ja/Nee*

- Wijzen op bestaan Reumapatiëntenbond en reumapatiëntenverenigingen voor patiënteninformatie en lotgenotencontact *Ja/Nee*

- c. Wordt met patiënt gesproken over zijn ervaringen afgelopen periode, waar tegenaan gelopen wordt, zijn zorgen, behoeften en verwachtingen? *Ja/Nee*
→ Percentage patiënten dat binnen een jaar na diagnose een gesprek heeft gehad met de reumaverpleegkundige.

⁵ Begeleiding van fysiotherapeut, oefentherapeut Mensendieck of Cesar, al dan niet in groepsverband of aangepaste bewegingsactiviteiten.

⁶ Interventies gericht op omgaan met ziekte en gevolgen daarvan.

Afkortingen

ACR	American College of Rheumatology
AIMS	Arthritis Impact Measurement Scale
Anti-CCP	Anti-citrulline containing peptide
ATG	Aurothioglucose
ATM	Aurothiomalaat
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
CyA	Ciclosporine A
DAS	Disease Activity Score
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
GC	Glucocorticosteroïd
HAQ	Health Assessment Questionnaire
i.m.	Intramusculair
i.v.	Intraveneus
JIA	Juvenile idiopatische artritis
LTA	Landelijke Transmurale Afspraak
MCP	Metacarpofalangeaal gewricht
MTP	Metatarsofalangeaal gewricht
MTX	Methotrexaat
NHG	Nederland Huisartsen Genootschap
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
NVR	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
p.o.	Per os, oraal
RA	Reumatoïde artritis
RAI	Ritchie Articular Index
RCT	Randomized controlled trial
SSZ	Sulfasalazine
TNF	Tumor necrosis factor

Bijlage

Tabel 1 Het Zweedse classificatiesysteem (Drug Information Ltd. 1999)

Categorie	Omschrijving
A	Geneesmiddelen waarvan wordt aangenomen dat ze door een groot aantal zwangere en vruchtbare vrouwen zijn gebruikt zonder dat tot dusver enige vorm van een duidelijke stoornis in het voortplantingsproces is waargenomen, zoals een verhoogde incidentie van misvormingen dan wel direct of indirect schadelijke effecten op de foetus.
B	Geneesmiddelen waarvan wordt aangenomen dat ze door slechts een beperkt aantal zwangere en vruchtbare vrouwen zijn gebruikt zonder dat tot dusver enige vorm van een duidelijke stoornis in het voortplantingsproces is waargenomen, zoals een verhoogde incidentie van misvormingen dan wel direct of indirect schadelijke effecten op de foetus.
B1	Toxicologische voortplantingsonderzoeken hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor een verhoogde incidentie van foetale schade of andere nadelige effecten op het voortplantingsproces.
B2	Toxicologische voortplantingsonderzoeken ontbreken of zijn ontoereikend, maar de beschikbare gegevens wijzen niet op een verhoogde incidentie van foetale schade of andere nadelige effecten op het voortplantingsproces.
B3	Toxicologische voortplantingsonderzoeken hebben een verhoogde incidentie van foetale schade of andere nadelige effecten op het voortplantingsproces aan het licht gebracht, waarvan de betekenis voor de mens onzeker wordt geacht.
C	Geneesmiddelen waarvan bekend is of moet worden vermoed dat ze, zonder rechtstreeks teratogeen te zijn, door hun farmacologische effecten stoornissen in het voortplantingsproces veroorzaken die een risico voor de foetus of de neonat inhoudt.
D	Geneesmiddelen waarvan bekend is op grond van bijvoorbeeld toxicologische voortplantingsonderzoeken moet worden vermoed dat ze een verhoogde incidentie van foetale misvormingen of andere blijvende schade bij de mens veroorzaken. Deze categorie omvat geneesmiddelen met primaire teratogene effecten.

Tabel 2 Het FDA-classificatiesysteem (Briggs 2002)

Categorie	Omschrijving
A	Gecontroleerde onderzoeken hebben geen risico voor de foetus aangetoond in het eerste trimester (en er is geen bewijs voor een risico in het tweede of derde trimester), en de mogelijkheid van het optreden van foetale schade lijkt klein.
B	Dierlijk reproductieonderzoek heeft geen foetaal risico aangetoond en er zijn geen gecontroleerde onderzoeken bij zwangeren, of dierlijk reproductieonderzoek heeft een effect aangetoond (behoudens een verminderde fertiliteit) maar dit is niet bevestigd in gecontroleerd onderzoek bij vrouwen in het eerste trimester (en er is geen bewijs voor een risico in het tweede of derde trimester).
C	Dierlijke reproductieonderzoek heeft een foetaal risico aangetoond (teratogeen, embryocidaal of anders) en er zijn geen gecontroleerde onderzoeken bij zwangeren, of onderzoek in vrouwen bij dieren is niet beschikbaar.
D	Er is bewijs aanwezig voor een humaan foetaal risico, maar de positieve effecten bij toepassing bij zwangeren zijn acceptabel, ondanks het risico.
X	Onderzoek in dieren of bij mensen heeft foetale afwijkingen aangetoond of er is bewijs voor een foetaal risico gebaseerd op ervaring bij mensen, of beide, en het risico van gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap is groter dan een beoogd positief klinisch effect. Deze geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd voor vrouwen die zwanger zijn of kunnen worden.

Tabel 3 Overzicht Zweedse respectievelijke FDA-classificatie per geneesmiddel(groep)

Geneesmiddel(groep)	Zweedse cassificatie	FDA classificatie
NSAID's	C	B
Corticosteroïden	C	B
Methotrexaat	D	X
Sulfasalazine	A	B
Leflunomide	D	X
Hydroxochloroquine	B3	C
Azathioprine	D	D
Goudzouten	B2	-
Cyclofosfamide	D	D
Ciclosporine A	B1	C
Tumornecrosefactor (TNF) α-antagonisten	B1 (etanercept), C (infliximab)	B
Anakinra	B1	B
Rituximab	B2	C

Tabel 4 Lactatiecategorieën volgens (Informatorium Medicamentorum 2006)

Categorie	Omschrijving
Handhaven	Het geneesmiddel mag tijdens de lactatie worden gebruikt.
Beperken	Het geneesmiddel kan worden gebruikt voor indicaties waarbij kan worden volstaan met een lage dosering of sporadische toepassing (bijvoorbeeld paracetamol) of voor indicaties waarbij het geneesmiddel slechts kortstondig wordt toegediend en de borstvoeding tijdelijk kan worden gestaakt (bijvoorbeeld radiofarmaca).
Afwegen	Mogelijke risico's zijn niet uit te sluiten en zullen in het individuele geval zorgvuldig moeten worden afgewogen tegen de voordelen van borstvoeding.
Staken	Dit advies betekent dat het gebruik van het geneesmiddel niet verenigbaar is met het geven van borstvoeding. Men dient ofwel de borstvoeding te staken ofwel naar een ander geneesmiddel uit te wijken.

Tabel 5 Overzicht lactatie categorie volgens (Informatorium Medicamentorum 2006) en (Briggs 2005)

Geneesmiddel(groep)	Informatorium Medicamentorum	Briggs
NSAID's ¹	Handhaven	(Mogelijk) verenigbaar
Corticosteroïden ²	Handhaven	Verenigbaar
Methotrexaat	Staken	Gecontra-indiceerd
Sulfasalazine	Afwegen	Geen advies
Leflunomide	Staken	Geen advies
Hydroxochloroquine	Afwegen	(Mogelijk) verenigbaar
Azathioprine	Staken	Potentieel toxisch
Goudzouten	Staken	(Mogelijk) verenigbaar ³
Cyclofosfamide	Staken	Gecontra-indiceerd
Ciclosporine A	Staken	Potentieel toxisch
TNAα-antagonisten	Geen gegevens	(Mogelijk) verenigbaar ⁴
Anakinra	Geen gegevens	(Mogelijk) verenigbaar
Rituximab	Staken	Geen advies

¹ Het advies heeft betrekking op: diclofenac, ibuprofen, naproxen.

² Het advies betreft: prednis(ol)on.

³ Het advies betreft: aurothioglucose en -maleaat.

⁴ Het advies betreft: adalimumab, etanercept en infliximab.

