

# Reumatoïde artritis nog vroeger herkennen en behandelen?

D van Schaardenburg, IE van der Horst-Bruinsma

## Inleiding

Reumatoïde artritis (RA) begint nogal eens sluipend met een weinig alarmerend klinisch beeld. Huisartsen voeren dan geregeld een afwachtend beleid, wat als voordeel heeft dat onrust en overbehandeling worden voorkomen. De keerzijde van deze aanpak is dat in de periode van afwachten al gewrichtsschade kan optreden, die wat het kraakbeen betreft irreversibel is. Zo had in de afgelopen jaren 40% van onze nieuwe patiënten met RA al schade die zichtbaar was op de röntgenfoto, terwijl de mediane klachteduur bij het eerste bezoek op de polikliniek toch maar 4 maanden was.<sup>1</sup> Tot enkele jaren geleden maakte het ook niet zo veel uit als de diagnose later werd gesteld omdat er geen effectieve behandeling voorhanden was. Inmiddels is het behandelingsperspectief grondig veranderd: wanneer patiënten met actieve RA al in een vroegtijdig stadium medicatie krijgen, zo nodig met combinaties van onder andere prednison, methotrexaat en tumornecrosefactor-alfa (TNF $\alpha$ )-blokkers, leidt dit tot een sterke en vaak zelfs volledige afremming van de gewrichtsschade, gelukkig zonder dat

## Samenvatting

Van Schaardenburg D, Van der Horst-Bruinsma IE. Reumatoïde artritis nog vroeger herkennen en behandelen? *Huisarts Wet* 2007;50(1):16-8.

Reumatoïde artritis (RA) is een ziekte die zonder intensieve behandeling vaak leidt tot invaliditeit en een verkorte levensduur. Door de combinatie van vroege herkenning en moderne medicatieschema's treedt ernstige gewrichtsschade de laatste jaren veel minder op. Inmiddels is bekend dat er aan het optreden van de polyartritis vaak een jarenlange preklinische fase voorafgaat die wordt gekenmerkt door de aanwezigheid in het bloed van RA-specifieke antistoffen als reumafactor en anti-CCP, al dan niet in combinatie met gewrichtspijn of stijfheid. Momenteel is onderzoek gaande dat moet uitwijzen of actieve opsporing van risicopatiënten met een nog vroegere behandeling kan leiden tot primaire preventie van deze ziekte.

Jan van Breemen Instituut, Dr. Jan van Breemenstraat 2, 1056 AB Amsterdam: dr. D. van Schaardenburg, reumatoloog; VUmc, Amsterdam, afdeling reumatologie: mw.dr. I.E. van der Horst-Bruinsma, reumatoloog.

Correspondentie: d.v.schaardenburg@janvanbreemen.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: DvS leidt een project dat subsidie krijgt van ZonMw voor primaire preventie van reumatoïde artritis. IEvdH-B is coördinator van het nascholingsprogramma 'Patient partners in rheumatology', dat gesponsord wordt door Pfizer.

er meer bijwerkingen optreden dan bij gebruik van slechts één middel.<sup>2,3</sup> Dit voordeel blijft ook op langere termijn behouden, met gunstige gevolgen voor het functioneren.<sup>4</sup> NSAID's, de traditionele eerstelijnsmedicatie, worden inmiddels minder gebruikt, namelijk alleen wanneer met de bovengenoemde 'tweedelijnsmedicatie' onvoldoende effect wordt bereikt. Verder is gebleken dat het verlagen van de ontstekingsactiviteit door antirheumatica een gunstig effect heeft op de cardiovasculaire sterfte, die bij RA-patiënten van oudsher tweemaal zo hoog is als bij de algemene bevolking.<sup>5</sup>

Een logisch gevolg van het succes van het eerder en intensiever behandelen van RA is dat de behoefte ontstaat om de diagnose eerder te kunnen stellen.

## Nieuwe diagnostiek met auto-antistoffen

Door recente verbeteringen in de serologische diagnostiek kan de diagnose RA eerder gesteld worden. Anti-cyclisch citrulline bevattend peptide (anti-CCP) is een nieuwe, in Nederland ontwikkelde test die sensitiever en specifiek is voor RA dan de bekende reumafactortest (IgM-RF, kortweg RF), en ook beter dan RF gewrichtsschade voorspelt (*tabel*).<sup>6</sup> Omdat de testuitslagen slechts gedeeltelijk overlappen, is het nuttig om beide tests aan te vragen: bij een negatieve RF-test is er vaak een positieve anti-CCP-test, maar ook het omgekeerde komt – zij het minder vaak – voor. Uit onderzoek bleek dat de helft van de mensen die later RA ontwikkelen, gemiddeld al 5 jaar voor het begin van de klachten RF en/of anti-CCP in verhoogde concentratie in het bloed had (*figuur 1*).<sup>7</sup> Gezonde bloeddonoren met een verhoging van één of beide antistoffen hadden volgens dit onderzoek een kans van 2% om binnen 5 jaar RA te ontwikkelen; deze kans liep op tot 44% als zij meerdere familieleden hadden met RA.<sup>7</sup> We weten niet hoe hoog de kans is om RA te ontwikkelen voor patiënten die daarnaast ook nog artralgie hebben, maar deze ligt naar verwachting veel hoger dan bij mensen die antistoffen hebben zonder artralgie.

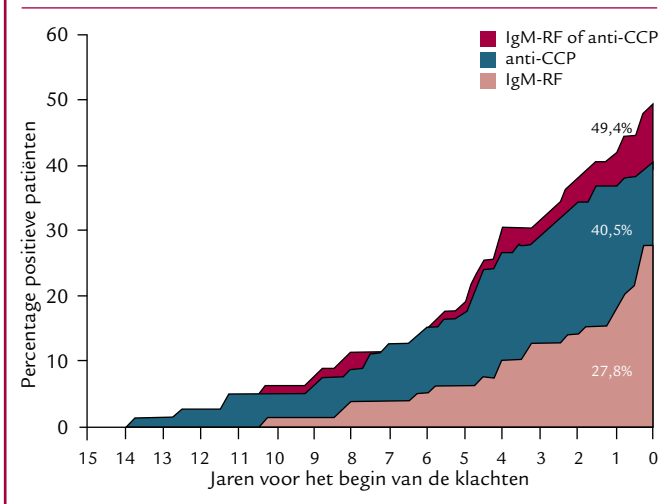
## De diagnose reumatoïde artritis

Wat betekenen deze nieuwe gegevens voor het stellen van de diagnose RA? Primair is dat de huisarts artritis moet kunnen herkennen en onderscheiden van artralgie: dit laatste is echter niet

**Tabel** Eigenschappen van antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (anti-CCP)

- aanwezig voor het begin van de klachten bij de helft van de patiënten
- gevoeliger en specifiek voor RA dan de reumafactor (RF)
- slechts gedeeltelijke overlap met RF
- voorspellen een ernstiger beloop van de ziekte

**Figuur** Cumulatief percentage van patiënten met een of meer positieve testresultaten voor het begin van de klachten van reumatoïde artritis



altijd makkelijk. Bij lichamelijk onderzoek is artritis ofwel synovitis – zwelling van de binnenzijde van het gewrichtskapsel – bij oppervlakkig gelegen gewrichten goed te voelen als een rubberachtige tussenlaag tussen huid en bot. Dit kan gepaard gaan met zichtbare zwelling, warmte en verkleuring van de overliggende huid, maar dat is vaak niet het geval als de ontsteking minder heftig is of het gewricht dieper ligt. Een instructiebijeenkomst door hiervoor opgeleide patiënten helpt om het benodigde gevoel te verkrijgen.<sup>8</sup>

De NHG-Standaard Reumatoïde artritis adviseert de reumafactor alleen te bepalen bij de aanwezigheid van artritis, om fout-positieve uitslagen te voorkomen.<sup>9</sup> Echter, in de onderzochte groep bloeddonoren die later RA ontwikkelden, was de specificiteit van de antistoftests boven de 98%, met andere woorden: het aantal fout-positieven is bij de combinatie van RF en anti-CCP erg laag.<sup>7</sup>

Voor huisartsen is het relevant te weten wie een verhoogde kans heeft om RA te ontwikkelen. RA kan op elke leeftijd beginnen met een piek op 50-60 jaar en geeft vaak de eerste klachten in handen en voeten, meer specifiek in de polsen en in de MCP-, PIP- en MTP-gewrichten. Daarnaast zijn symmetrie van de klachten en langer durende ochtendstijfheid kenmerken van RA. Mensen die klagen over symmetrische pijn in polsen, handen en/of voorvoeten in combinatie met ochtendstijfheid hebben dus de grootste kans al RA te hebben of te ontwikkelen. Bij deze groep zijn antistoftests zinvol, in tegenstelling tot patiënten met meer algemene gewrichtsklachten. De getalsmatige verhouding tussen artritis en andere gewrichtsklachten in de bevolking is niet precies bekend; van nieuwe patiënten op de polikliniek reumatologie heeft ongeveer 15% een vorm van artritis.

### Ontwikkelingen in de behandeling van vroege artritis

Nu er vooruitgang is geboekt bij de behandeling van vroege RA, wordt de grens weer verlegd. Recent is in Leiden een onderzoek voltooid naar het effect van methotrexaat bij vroege oligoarthritis (arthritis van 2-4 gewrichten). Het bleek dat het gebruik van

### De kern

- ▶ Vanwege het succes van moderne medicatie bij reumatoïde artritis wordt deze steeds vroeger ingezet.
- ▶ De huisarts kan al in een preklinisch stadium reumatoïde artritis vermoeden wanneer de patiënt pijnlijke, stijve gewrichten heeft en auto-antistoffen in het bloed aanwezig zijn.
- ▶ Opsporing en interventie in deze fase van de ziekte zijn momenteel in ontwikkeling.

methotrexaat kon voorkomen dat patiënten met oligoarthritis RA ontwikkelden.<sup>10</sup> In het Jan van Breemen Instituut in Amsterdam wordt momenteel onderzocht of het (kosten)effectief is om patiënten met een vroege oligoarthritis als RA-patiënten te behandelen met remissie als doel, in vergelijking met een meer behoudende behandeling. Nog weer een stap verder is de vraag of het mogelijk is RA in ontwikkeling te behandelen voordat de artritis klinisch manifest wordt (zie *kader*). Uiteraard is het onzeker wat de uitkomst van de twee laatstgenoemde onderzoeken zal zijn, maar het is wel duidelijk dat de ingezette trend naar vroeger diagnosticeren en behandelen van RA zal doorgaan.

Idealiter zou nu ook de prevalentie moeten worden bepaald van RF en anti-CCP bij patiënten in de eerste lijn met artralgie van handen en/of voeten. Dit blijkt voornamelijk op logistieke gronden niet haalbaar.

### Project 'Primaire Preventie van RA': deelnemers gezocht

**Inclusie:** mensen die wel antistoffen (RF en/of anti-CCP), maar geen gezwollen gewrichten hebben (pijnlijke gewrichten mag wel).

**Interventie:** 2 intramusculaire injecties met dexamethason of placebo.

**Kortetermijndoel:** verlagen van de antistofconcentratie.

**Langetermijndoel:** uitstellen of voorkomen van RA.

**Voortgang:** inclusie tot oktober 2007.

**Informatie en aanmelding:** [www.janvanbreemen.nl](http://www.janvanbreemen.nl); tel. 020-5896263.

### Conclusie

Er verandert veel op het gebied van de chronische artritis. Het publiek raakt doordrongen van de risico's van afwachtend beleid ten aanzien van gewrichtsschade en zal daarom vaker aandringen op nader onderzoek bij gewrichtsklachten. De grotere kans op RA bij mensen met artralgie van handen en/of voeten in vergelijking met mensen met meer algemene gewrichtsklachten, in combinatie met de verhoogde positief voorspellende waarde voor RA bij het aantonen van antistoffen, maken het alleszins verdedigbaar om bij deze categorie patiënten vaker RF en anti-CCP te bepalen. De huisarts heeft en houdt een belangrijke taak bij het onderscheiden tussen de brede categorieën artritis en artrose, zodat een adequaat vervolgbeleid kan worden ingezet.

### Literatuur

- 1 Jansen LMA, Van Schaardenburg D, Van der Horst-Bruinsma IE, Bezemer D, Dijkmans BAC. Predictors of functional status in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:223-6.
- 2 Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, Van de Laar MA, Westho-

## Abstract

Van Schaardenburg D, Van der Horst-Bruinsma IE. Earlier recognition and treatment of rheumatoid arthritis? *Huisarts Wet* 2007;50(1):16-8.

Rheumatoid arthritis (RA) frequently leads to functional decline and a shorter lifespan if intensive treatment is not applied. The combination of early recognition and modern medication has considerably reduced the prevalence of severe joint damage in recent years. It is now known that the occurrence of polyarthritis is often preceded by a long preclinical phase characterised by the presence in the blood of RA-specific autoantibodies such as rheumatoid factor and anti-CCP, sometimes in combination with joint pain or stiffness. Current studies should answer the question as to whether the active search for persons at risk and still earlier treatment can lead to the primary prevention of this disease.

vens 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.

3 Goekoop-Ruiterman YP, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJ, Breedveld FC, Dijkmans BA. 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.

4 Landewe 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.

5 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.

6 Van Venrooij WJ, Van de Putte LB. Vroegdiagnostiek van reumatoïde artritis met een test op basis van een specifiek antigeen: cyclisch gecitrullineerd peptide. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:191-4.

7 Nielen MMJ, Van Schaardenburg D, Reesink HWR, Van de Stadt RJ, Van der Horst-Bruinsma IE, De Koning MHMT, et al. Autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-6.

8 Smith MD, Henry-Edwards S, Shanahan EM, Ahern MJ. Evaluation of patient partners in the teaching of the musculoskeletal examination. *J Rheumatol* 2000;27:1533-7.

9 NHG-Standaard Reumatoïde artritis. Lagro HAHM, Van den Bosch WJHM, Bohnen AM, Van den Boogaard H, Flikweert S, Wiersma Tj. [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

10 Van Dongen H, Van Aken J, Lard LR, Visser K, Runday HK, Speyer I, et al. Treatment of patients with undifferentiated arthritis with methotrexate: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 51 S: L4/479.