

Top 10 onderzoeksvragen

- Welke algoritme van testen heeft een klinische meerwaarde ten opzichte van huidige klinische praktijkvoering voor het vaststellen van de diagnose en/of monitoring van reuscelarteriitis (RCA) bij patiënten die verdacht worden van deze ziekte?
- Welke voor andere ziekten bestaande behandelingen zijn effectief en veilig bij artrose en is er een relatie tussen de mate van effectiviteit en fenotypes?
- Welke klinische en biologische markers voorspellen de behandelrespons in reumatoïde artritis?
- Wat is de plaats van patient-reported outcome measures (PROMs) bij de behandeling van patiënten met reumatische aandoeningen in de spreekkamer?
- Welk instrument is het beste om in de klinische praktijk ziekteactiviteit bij spondyloartritis te meten?
- Hoe kunnen we patiënten met progressieve diffuse cutane systemische sclerose die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie optimaal behandelen?
- Wat is de plaats van gecombineerde leefstijl interventies bij reumatische aandoening?
- Wat is de optimale behandelstrategie (medicamenteus en niet-medicamenteus) van axiale en perifere spondyloartritis?
- Is het zinvol om patiënten met artralgie (zonder artritis) die at risk zijn om zich tot RA te ontwikkelen, te behandelen met DMARDs? En zo ja, welke patiënten en met welke DMARD?
- Wat is de optimale interdisciplinaire stepped care benadering voor care bij mensen met reumatische ziekten met pijn en/of moeheid?

(concept)

Toelichting bij top 10 onderzoeksvragen

Welke algoritme van testen heeft een klinische meerwaarde ten opzichte van huidige klinische praktijkvoering voor het vaststellen van de diagnose en/of monitoring van reuscelarteriitis (RCA) bij patiënten die verdacht worden van deze ziekte?

Reuscelarteriitis (RCA) heeft een geschatte incidentie van 17-23 personen per 100.000 personen ouder dan 50 jaar. Een gedegen verifieerbare initiële diagnose RCA is onontbeerlijk om een snelle behandeling in te kunnen stellen ter voorkoming van irreversibele schade (zoals visusverlies) én om zoveel mogelijk onnodige immunosuppressieve behandelingen te vermijden. Binnen Nederland bestaat er een grote praktijkvariatie wat betreft de toepassing van diagnostische testen waarmee de diagnose RCA gesteld dan wel verworpen wordt. Bij het diagnostische proces van RCA is de klinische presentatie leidend in de primaire inschatting van het risico op RCA. Er zijn nog geen ziekte specifieke biomarkers/autoantistoffen geïdentificeerd voor RCA. Als aanvulling op de klinische presentatie wordt vaak gebruik gemaakt van onder meer bloedonderzoek (bezinking (BSE) en CRP), imaging technieken zoals echografie en een biopsie van de arterie temporalis. Er zijn slechts beperkte vergelijkende studies van de diagnostische testen. Dit behoeft nader onderzoek om een diagnostisch algoritme voor RCA verder te ontwikkelen. Ook is standaardisatie van de beeldvormende technieken (uitvoer en beeldinterpretatie/analyse) noodzakelijk. Voorts is het nog niet duidelijk welke test of combinatie van testen het beste gebruikt kan worden voor de monitoring van ziekteactiviteit van RCA. Dit is van belang om de therapeutische effectiviteit te kunnen vaststellen en zo nodig de therapie te wijzigen.

Welke voor andere ziekten bestaande behandelingen zijn effectief en veilig bij artrose en is er een relatie tussen de mate van effectiviteit en fenotypes?

Op dit moment bestaan er nog geen behandelingen voor artrose die ingrijpen op het ziekteproces en dus de progressie van artrose kunnen beïnvloeden. Er zijn echter aanwijzingen uit klinisch en basaal onderzoek dat medicamenteuze middelen die bewezen effectief zijn voor andere chronische aandoeningen mogelijk ook effectief zijn bij artrose, omdat zij aangrijpen op een van de onderliggende pathobiologische processen van artrose zoals laaggradige inflammatie (Schieker, 2020; van Gemert, 2022). Voordelen van het inzetten van dergelijke middelen is, dat ze reeds beschikbaar zijn, relatief goedkoop zijn en dat ze veilig zijn gebleken in gebruik. Er is echter nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de effectiviteit van deze middelen bij artrose.

Artrose is een heterogene aandoening waarin meerdere profielen van patiënten (ofwel fenotypen) te onderscheiden zijn die mogelijk geassocieerd zijn met verschillende onderliggende patho-biologische processen, zoals laaggradige ontsteking of subchondrale botvorming. Daarom is het aannemelijk dat niet elke medicament bij elk fenotype dezelfde uitwerking heeft en dat het meerwaarde heeft de behandeling te matchen met het juiste fenotype. Nader onderzoek naar de meerwaarde van deze middelen bij artrose en naar het verschil in effect tussen verschillende fenotypen daarom gewenst.

Welke klinische en biologische markers voorspellen de behandelrespons in reumatoïde artritis?

Niet elke patiënt met reumatoïde artritis (RA) heeft hetzelfde ziektebeloop en de respons op behandeling is dan ook vaak verschillend. Het is belangrijk om te weten welke biomarkers de behandelrespons voorspellen zodat hier rekening mee gehouden kan worden bij starten van DMARD-behandeling, de keuze van DMARD en ook bij het continueren/veranderen/afbouwen van DMARDs later in het ziektebeloop. Het begrip biomarker is een breed begrip wat kan worden gedefinieerd als een meetbare indicator van ziekte of gezondheid of respons op een ingezette behandeling (Aronson, 2017). Binnen RA kan onder andere gedacht worden aan patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, roken) en (epi-) genetische, serologische (zoals aanwezigheid van ACPA of andere

posttranslationale modificaties/glycosylatie van auto-antistoffen, maar ook specifieke interleukines/andere anti- of pro-inflammatoire markers) en imaging biomarkers. De belangrijkste (bekende) serologische biomarker binnen RA is ACPA (Willemze, 2012); ACPA-positieve RA heeft in het algemeen een ongunstiger ziektebeloop/respons op therapie, maar ACPA-positiviteit is echter niet alles bepalend en (grotendeels) dezelfde behandelingen/behandelstrategieën worden tot op heden gebruikt voor ACPA-positieve en ACPA-negatieve RA. Om geïndividualiseerde behandeling toe te passen is onderzoek naar een combinatie van biomarkers nodig die het ziektebeloop en de behandelrespons kunnen voorspellen ten einde een meer gerichte en effectievere therapie in stellen oid (graag nog doel formuleren).

Wat is de plaats van patient-reported outcome measures (PROMs) bij de behandeling van patiënten met reumatische aandoeningen in de spreekkamer?

In de zoektocht naar de optimale behandeling voor patiënten met reumatische aandoeningen wordt naast ziekteactiviteit metingen zoals bijvoorbeeld de DAS of ASDAS ook gebruik gemaakt van patient-reported outcome measures (PROMs; Hendriks, 2016). Het doel hiervan is de kwaliteit van leven en functioneren van de individuele patiënt te optimaliseren. PROMs zijn op groepsniveau te gebruiken om trends te signaleren, maar hoe PROMs op individueel niveau gebruikt kunnen worden om behandelingen bij te sturen is een andere vraag (Pickles, 2022). Om de PROMs een plaats te geven moet duidelijk worden of de uitkomstmaten van PROMs bijdragen aan beleidsaanpassingen van de specialist.

Welk instrument is het beste om in de klinische praktijk ziekteactiviteit bij spondyloartritis te meten?

In de reumatologie praktijk, is spondylartritis een van de meest voorkomende vormen van ontstekingsreuma. Naast musculoskeletale manifestaties (artritis, enthesitis, dactylitis, sacro-iliitis en spondylitis) die primair tot het domein van de reumatoloog horen, komen bij deze ziekte extra-musculoskeletale manifestaties voor (uveitis, inflammatoire darmziekte en psoriasis). Artritis psoriatica en axiale spondyloartritis zijn de meest voorkomend vormen van spondyloartritis. Meten en registreren van ziekteactiviteit is nodig voor evalueren van effectiviteit van behandeling van spondyloartritis. Meerdere meetinstrumenten zijn beschikbaar voor het meten van ziekteactiviteit. Bij sacro-iliitis en spondylitis lijkt de voorkeur steeds meer uit te gaan naar de ASDAS (Smolen, 2018) maar voor de andere reumatische manifestaties is dit nog veel minder duidelijk. Dit heeft grote consequenties voor de klinische praktijk. Afwezigheid van een algemeen geaccepteerd instrument om ziekteactiviteit te meten, 1) maakt het voor patiënten en reumatologen moeilijk om ziekteactiviteit over de tijd heen te beoordelen, 2) werkt praktijkvariatie in de hand qua therapie en 3) is een groot obstakel bij het evalueren van de effectiviteit van zorg.

Hoe kunnen we patiënten met progressieve diffuse cutane systemische sclerose die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie optimaal behandelen?

Progressieve diffuse cutane systemische sclerose is geassocieerd met schade aan interne organen, hoge morbiditeit en vroegtijdig overlijden. Autologe stamceltransplantatie wordt ingezet bij deze ernstig zieke patiënten met systemische sclerose en studies tonen aan dat deze behandeling de overleving en kwaliteit van leven kan verbeteren. Een autologe stamceltransplantatie is echter ook een zeer intensieve behandeling met een hoog risico op ernstige complicaties. Hierdoor kan een deel van de patiënten door bijvoorbeeld leeftijd, gevorderde ziekte of ernstige (co-)morbiditeit deze behandeling niet ondergaan, terwijl juist deze groep de slechtste prognose heeft. Er is daarom onderzoek nodig naar veilige en effectieve alternatieve behandelingen of conditionering schema's voor deze patiëntengroep.

Wat is de plaats van gecombineerde leefstijl interventies bij reumatische aandoening?

Een veel gestelde vraag in de spreekkamer is wat een patiënt zelf kan doen om de ziektelast van zijn of haar reumatologische ziekte te verlagen. Ook op maatschappelijk en beleidsniveau staat dit onderwerp sterk in de belangstelling (Gwinnutt, 2023). Hoewel eenduidig bewijs vaak ontbreekt dat bepaalde lifestyle interventies invloed hebben op het ziekteproces, wordt geadviseerd dat lifestyle adviezen een onderdeel moeten zijn van de behandeling van reumatologische ziekten (Gwinnutt, 2023). Relevant voor de dagelijkse praktijk is hierbij dat er weinig bekend is over het (synergistische) effect van gecombineerde lifestyle interventies (Walrabenstein, 2021). Hoewel er in Nederland reeds enkele (pilot) studies lopen (Walrabenstein, 2021), moge duidelijk zijn dat er vele interventies mogelijk zijn en dat een eventueel gevonden effect in de ene reumatologische ziekte niet zondermeer vertaald kan worden naar adviezen in andere ziekten. Derhalve zijn patiënten en zorgprofessionals van mening dat onderzoek naar het effect van gecombineerde leefstijl interventies onze aandacht behoeft alsmede de plaats die deze interventies zouden moeten hebben in de behandeling van reumatische ziekten.

Wat is de optimale behandelstrategie (medicamenteus en niet-medicamenteus) van axiale en perifere spondyloartritis?

Het primaire doel van de behandeling van patiënten met axiale en perifere spondyloartritis is het verbeteren van gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven door het doen afnemen van symptomen en ontstekingen. Verder zijn ook voorkomen van gewrichtsschade en het behoud van functioneren en sociale participatie belangrijke behandeldoelen. In de therapie van SpA zijn zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze behandelingen van belang waarbij in de laatste jaren de mogelijkheden voor met name medicamenteuze behandeling van SpA fors zijn toegenomen (Ramiro, 2022; Gossec, 2020). De meeste informatie over behandeling is daarbij afkomstig van placebogecontroleerde klinisch trials bij patiënten met axiale spondyloartritis en artritis psoriatica die gefaald hebben op eerste- en/of tweedelijns behandeling. Met alleen gegevens uit placebogecontroleerde studies is een directe vergelijking van de effectiviteit van twee behandelopties meestal niet mogelijk. Daardoor is bijvoorbeeld bij falen op zowel eerste als tweedelijns medicamenteuze behandeling niet zelden onvoldoende duidelijk welke vervolgbehandeling het best is. Een fundamentele vraag is of de huidige eerste- en tweedelijns medicamenteuze behandelingen altijd de beste keuzes zijn bij alle patiënten. De situatie is nog complexer doordat een groot deel van de SpA patiënten in de praktijk bestaat uit patiënten die niet samenvallen met een typisch trial patiënt. Niet-medicamenteuze therapie zoals educatie, bewegen en oefentherapie blijft belangrijk. Meer kennis over welke behandelmodaliteit wanneer bij welke patiënt in te zetten is, gezien de groter worden verschillen tussen patiënten (vanwege bijvoorbeeld vroegere diagnostiek, vergrijzende bevolking en verschil in gezondheidsvaardigheden), daarbij van groot belang.

Is het zinvol om patiënten met artralgie (zonder artritis) die at risk zijn om zich tot reumatoïde artritis te ontwikkelen, te behandelen met DMARDs? En zo ja, welke patiënten en met welke DMARD?

De evidence om DMARD-therapie snel te starten na het stellen van de diagnose reumatoïde artritis (RA) is sterk. Vroeg starten is gunstig voor ziekte-uitkomsten zoals preventie van gewrichtsschade, functioneren en bereiken van remissie. Het is echter niet bekend of het zinvol is om behandeling met DMARDs in een nog vroegere ziektefase van RA te starten, namelijk in de fase van artralgie die vooraf gaat aan het ontstaan van een klinisch detecteerbare artritis (Burgers, 2019). De eerste gepubliceerde trials (PRAIRI met rituximab (Gerlag, 2019) en TREAT EARLIER met methotrexaat (Krijbolder, 2022) naar behandeling in de artralgiefase toonden uitstel van RA ontwikkeling en

ziektomodificatie aan, maar waren negatief voor het voorkomen van RA ('preventie van RA'). De resultaten van de APIPPRA (abatacept in ACPA-positieve artralgie (Al-Laith, 2019)) zijn nog niet bekend. Het is onduidelijk of de eerdergenoemde negatieve resultaten het gevolg zijn van verkeerde patiënten selectie (Welke at risk artralgie patiënten moeten we behandelen? Welke diagnostische middelen zijn nodig om deze patiënten te identificeren en te stratificeren naar risico op RA-ontwikkeling?), verkeerde keuze van DMARD (wat is het onderliggende mechanisme dat leidt tot progressie van at risk artralgie tot RA?) of het verkeerde moment van start van behandeling (Is het ziekteproces in de artralgiefase al dusdanig gevorderd dat RA voorkomen niet meer kan?). Meer onderzoek is hiervoor nodig.

Wat is de optimale interdisciplinaire stepped care benadering voor care bij mensen met reumatische ziekten met pijn en/of moeheid?

Het is het onbekend welke interdisciplinaire stepped care benadering het meest effectief is voor de begeleiding van pijn en moeheid bij patiënten met een reumatische ziekte waarbij de klachten niet direct het gevolg zijn van inflammatie (Cunningham, 2013). De ziektelast door een reumatische aandoening wordt niet alleen bepaald door de mate van ziekteactiviteit, maar ook door pijn en moeheid wat niet direct te behandelen is met medicatie (Evers, 2003). Meer inzicht krijgen in de meerwaarde van niet-medicamenteuze therapie zoals educatie, fysiotherapie, ergotherapie of psychologische begeleiding in het verminderen van de ziektelast is van groot belang. Het streven is door meer inzicht te krijgen in het effect van de verschillende behandelstrategieën om de ziektelast van de reumatologische patiënt te verkleinen.