

# DE VOOR- EN NADELEN VAN GLUCOCORTICOÏDEN BIJ INFLAMMATOIR REUMA

Jean-Pierre Devogelaer

Pool reumatische aandoeningen, Instituut voor experimenteel en klinisch onderzoek, UCL; dienst reumatologie, Clin. Univ. St-Luc, UCL, Brussel

Glucocorticoïden worden nog vaak voorgeschreven bij allerlei ontstekingsziekten en met name bij inflammatoir reuma. Ze hebben gunstige ontstekingsremmende en immunosuppressieve effecten, maar kunnen ook tal van complicaties veroorzaken, vooral bij toediening in hoge dosering. Toch mag je glucocorticoïden niet met alle zonden van de wereld overladen, want inflammatoire reumatische aandoeningen kunnen zelf ook meerdere complicaties veroorzaken, zelfs buiten het bewegingsapparaat. Soms is het moeilijk om uit te maken in hoeverre comorbiditeit te wijten is aan de ziekte zelf, dan wel aan de behandeling ervan. Het succes van glucocorticoïden is te danken aan hun beschikbaarheid, snelle werking en lage kosten, en aan het feit dat deze medicijnen de levenskwaliteit van de patiënten verbeteren. Daartegenover staan de bijwerkingen. Ongetwijfeld zullen biologische geneesmiddelen – hoewel die duur zijn – de indicaties voor glucocorticoïden bij inflammatoir reuma verminderen.

## GLUCOCORTICOÏDEN OF INFLAMMATOIR REUMA: DE KIP OF HET EI?

Glucocorticoïden zijn nog altijd de geneesmiddelen die het vaakst en het meest verspreid worden voorgeschreven. Gezien hun immunosuppressieve en ontstekingsremmende eigenschappen zijn ze interessant voor meerdere specialisten, zoals allergologen, hematologen, longartsen, maag-darmspecialisten, huidartsen, internisten en reumatologen. Deze middelen zijn goedkoop en vlot verkrijgbaar, wat mede verklaart waarom ze zoveel worden voorgeschreven.

Nadat ‘verbinding E’ (cortison) ruim 55 jaar geleden op het toneel verscheen, waren de artsen en hun patiënten enthousiast. De stof had immers een gunstig effect op de stijfheid, de pijn en de gewrichtsontsteking bij reumatoïde artritis (1). Ze veroorzaakte echter ook bijwerkingen, waardoor de aanvankelijke geestdrift al gauw bekoelde (2). Bij onoordeelkundig gebruik van glucocorticoïden – onoordeelkundig in termen van indicaties en dosering – wegen de voordelen zelfs niet meer op tegen de mogelijke complicaties, zoals trunculaire obesitas, moonface, huidatrofie, cataract, vochtretentie, hypertensie, myopathie, stoornissen van het glucose- en het vetmetabolisme, en

vooral cortisonosteoporose en de vele fracturen die daarmee gepaard gaan. Maar zelfs bij voorzichtig gebruik van glucocorticoïden kunnen bijwerkingen optreden (3). We hoeven er niet meer aan te herinneren dat ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis en systemische lupus erythematosus zelf algemene complicaties, waaronder botcomplicaties, kunnen veroorzaken (4, 5). De bijwerkingen van glucocorticoïden moeten dan ook worden afgewogen tegen hun positieve effecten.

De ESCEO (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis*) heeft recentelijk een consensusdocument opgesteld waarin de voordelen en de risico's van een behandeling met glucocorticoïden bij inflammatoire reumatische aandoeningen worden besproken. Het consensusdocument werd onlangs gepubliceerd (6).

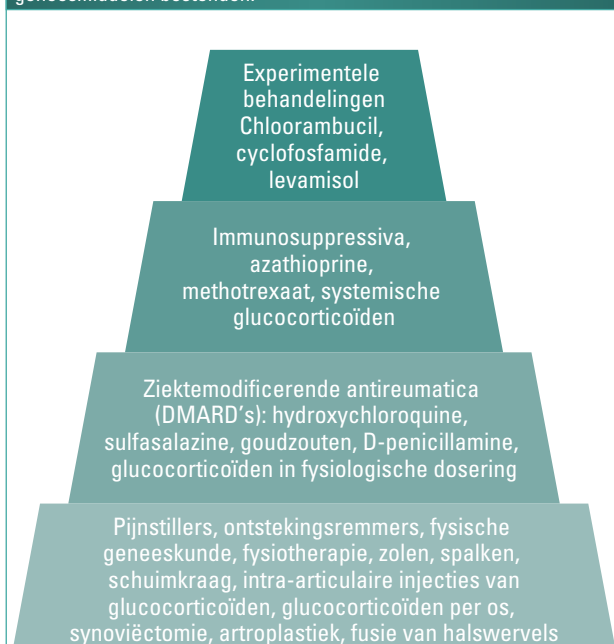
## EVOLUTIE VAN DE BEHANDELING DOORHEEN DE JAREN

Heel lang, tot het einde van de jaren tachtig, werd een stapsgewijze behandeling toegepast bij reumatoïde artritis. De eerstelijns therapie bestond grotendeels uit niet-steroidale ontstekingsremmers, intra-articulair toegediende steroïden, zolen en spalken, fysiotherapie – in afwachting

van een (zeer vaak onvoldoende) symptomatisch effect – en vaak glucocorticoïden per os (**Figuur 1**). De tweedelijns therapie bestond uit een ziektemodificerend anti-reumatisch middel (*Disease-Modifying Antirheumatic Drug*, DMARD): hydroxychloroquine, sulfasalazine of D-penicillamine. Een DMARD werd gestart als de patiënt al gewrichtserosies vertoonde. Op grond van die erosies kon een zekerheidsdiagnose worden gesteld. De derdelijns therapie bestond in immunosuppressieve geneesmiddelen: systemische glucocorticoïden, azathioprine, chloorambucil en later methotrexaat. Bij veel patiënten kon de ziekte op die manier niet worden ingedijkt. Sommige patiënten gingen in remissie, maar dat was lang niet de regel en als er al een remissie optrad gebeurde dat vaak laattijdig, als reumatoïde artritis al ver gevorderd was. Veel patiënten moesten dan ook orthopedische chirurgie ondergaan (synoviëctomie, fusie van de halswervels om een atlas-densluxatie te behandelen en gewrichtsprothesen).

Daarna is het idee ontstaan van een opportuniteitsvenster bij de behandeling van beginnende reumatoïde artritis: een ‘behandeling on target’ (= de ziekteactiviteit tot een minimum terugbrengen), om het remissiepercentage te verhogen (7-9). De therapeutische piramide werd omgedraaid, vooral gezien de efficiëntie van agressievere behandeling vroeg in het ziekteverloop. Geneesmiddelen met een hoog toxisch potentieel en inconstante activiteit, zoals goudzouten en penicillamine, zijn dan ook obsoleet geworden [zie *Ortho-Rhumato* 2016;14(1):11-2].

Figuur 1: Piramide met de stapsgewijze behandeling van reumatoïde artritis in de jaren tachtig, toen er nog geen biologische geneesmiddelen bestonden.



## VERANDERINGEN IN DE BEHANDELING MET GLUCOCORTICOÏDEN?

Glucocorticoïden worden vaak in verband gebracht met allerlei complicaties, in die mate zelfs dat de recentste therapeutische richtlijnen van het ACR (*American College of Rheumatology*) uit 2015 zeer terughoudend zijn ten aanzien van glucocorticoïden. Je zou glucocorticoïden enkel in lage dosering mogen gebruiken en als reumatoïde artritis matig of sterk actief blijft ondanks gebruik van DMARD's en/of biologische geneesmiddelen, en bij een inflammatoire opflakking, zo kort mogelijk en met de laagst mogelijke dosering (10). De EULAR (*European League Against Rheumatism*) stelt zich minder gereserveerd op en concludeert dat glucocorticoïden in lage dosering ( $\leq 7,5$ mg prednisolonequivalent/d) een ‘overbruggingstherapie’ kunnen vormen in afwachting van het therapeutische effect van DMARD's, dat vaak traag intreedt (11, 12).

## REUMATOÏDE ARTRITIS EN COMORBIDITEIT

Reumatoïde artritis gaat van meet af aan gepaard met comorbiditeit, maar het is moeilijk uit te maken in hoeverre die te wijten is aan reumatoïde artritis zelf dan wel aan de eventuele behandeling met glucocorticoïden. Een andere vertekende factor was rofecoxib, een selectieve COX-2-remmer die in 1999 werd goedgekeurd door de FDA en pas in 2004 uit de handel werd gehaald. Die tegenvaller heeft ons geleerd dat niet-steroïdale ontstekingsremmers in het algemeen een cardiovasculair risico inhouden, al lijkt dat risico lager met naproxen.

Een belangrijke factor die het cardiovasculaire risico verhoogt, is arteriosclerose, als je kijkt naar de afwijkingen van de serumlipiden die vaak worden waargenomen bij patiënten met reumatoïde artritis en waarvoor een behandeling met statines gewettigd kan zijn. Bij reumatoïde artritis blijkt het cardiovasculaire risico echter meer samen te hangen met de ontsteking en de extra-articulaire verschijnselen dan met de klassieke risicofactoren die meespelen in de algemene bevolking (20).

In een recente studie had 53,2% van de patiënten met reumatoïde artritis één of meer vormen van comorbiditeit die de auteurs toeschreven aan de inflammatoire toestand (4). De frequentste complicaties in het begin van de aandoening waren hypertensie (27,3%), chronisch obstructieve longziekte (COPD) (13,9%), diabetes (8,0%), hypothyreoïdie (6,3%) en kanker (5,0%). Na 5 jaar had 41,0% van de patiënten minstens één andere vorm van comorbiditeit gekregen, meestal hypertensie (15,1%), kanker (7,6%), CVA/TIA (cerebrovasculair accident / *transient ischemic attack*) (5,1%), myocardinfarct (4,3%) of osteoporose (3,7%). De leeftijd van de patiënt bij het begin van

de ziekte, een verhoogde bezinkingssnelheid bij inclusie, een vroegere behandeling met glucocorticoïden ( $p < 0,001$  voor elke van de 3 variabelen), extra-articulaire verschijnselen van reumatoïde artritis ( $p < 0,01$ ), de DAS28 na 24 maanden ( $p < 0,05$ ), het mannelijke geslacht ( $p < 0,01$ ) en roken voor inclusie in de studie ( $p \sim 0,058$ ) correleerden met het optreden van nieuwe comorbiditeit na 5 jaar. Bij multipale logistische regressie, gecorrigeerd voor de leeftijd, het geslacht, het rookgedrag en behandeling met glucocorticoïden, correleerde vooral de ontsteking (gemeten aan de bezinkingssnelheid) met het optreden van nieuwe comorbiditeit na 5 jaar (4). Ook het feit dat metingen van de ziekteactiviteit eveneens correleerden met het optreden van nieuwe comorbiditeit na 5 jaar, wijst erop dat de ontsteking zelf een belangrijke rol speelt (4).

### CENTRALE ROL VAN DE ONTSTEKING

De pathogenese van reumatoïde artritis is complex en stoelt op interacties tussen meerdere factoren (13). Ontsteking speelt een centrale rol bij reumatoïde artritis, net zoals bij astma, COPD en bronchiolitis. Die gelijkenis zou kunnen verklaren waarom roken het risico om reumatoïde artritis te krijgen vergroot, vooral bij patiënten met bepaalde HLA-antigenen die leiden tot afwijkingen van de citrullinerings van de mucoproteïnen, met ontwikkeling van antistoffen tegen die mucoproteïnen (anti-CCP-antistoffen) als gevolg (13-17). De ontwikkeling van die antistoffen correleert met een meer veralgemeende ontsteking (te oordelen naar een hoger CRP-gehalte) en een sterker botverlies onder invloed van osteoclasten dan bij patiënten zonder antistoffen tegen CCP (18). Het klopt dus niet dat het botverlies enkel toe te schrijven zou zijn aan de synovitis. Omgevingsfactoren werken de ontwikkeling van die antistoffen in de hand, terwijl genetische factoren bepalen welke patiënten met anti-CCP-antistoffen reumatoïde artritis zullen krijgen (19).

### INFECTIEUZE EN CARDIOVASCULAIRE RISICO'S

Een andere potentiële complicatie is dat patiënten met reumatoïde artritis een hoger risico op infecties lopen dan de algemene bevolking (21). Daarbij moet echter ook de rol van de behandeling worden onderstreept. Het is bekend dat een cushingsyndroom en toediening van glucocorticoïden in hoge dosering kunnen worden gecompliceerd met bacteriële, virale en fungusinfecties. Het risico stijgt met de duur van de behandeling, en het daalt traag na stopzetting van de glucocorticoïden (de daling van het risico wordt geraamd op 50% 6 maanden na de stopzetting). Net zoals dat het geval met het schadelijke effect op het skelet, zou door de dagelijkse orale doses en de cumulatieve doses het risico op infecties nog verhoogd blijven lang nadat de behandeling werd stopgezet (22).

Een Scandinavische studie heeft bovendien aangetoond dat het overlijdensrisico bij patiënten met reumatoïde artritis die meer dan 10 jaar waren behandeld met glucocorticoïden in lage dosering, 1,69 (betrouwbaarheidsinterval: 1,12-2,56;  $p = 0,011$ ) bedroeg in vergelijking met patiënten die geen glucocorticoïden hadden gekregen. Hart- en vaataandoeningen waren de belangrijkste doodsoorzaak, maar die patiënten vertoonden ook vaker infecties en darmperforatie door amyloïdose (23). Bij patiënten met idiopathische juveniele artritis correleren de serumspiegels van amyloïdeiwit met de ziekteactiviteit (ze zijn het hoogst bij de polyarticulaire vorm en tijdens inflammatoire opflakkingen), maar dalen de serumspiegels tijdens perioden van remissie en bij patiëntjes die glucocorticoïden krijgen. De hoge serumamyloïdspiegels correleren evenwel niet met het bestaan van een secundaire amyloïdose (24). De follow-up was waarschijnlijk nog niet lang genoeg om conclusies te kunnen trekken over het eventuele optreden van secundaire amyloïdose. Bovendien krijgen patiënten met reumatoïde artritis vandaag de dag nog maar zelden amyloïdose.

### REGELING VAN HET GLUCOSEMETABOLISME EN ENDOCRIENE SYSTEMEN

Inname van glucocorticoïden verhoogt de glucogenese en de insulineresistentie. Op zichzelf zou reumatoïde artritis het risico op diabetes mellitus niet vergroten (25). Glucocorticoïden daarentegen kunnen, zelfs in lage dosering, de glykemie verhogen, ongeacht of de patiënt al dan niet prediabetes heeft (26). Soms zijn een gepast dieet en een behandeling met antidiabetica nodig als glucocorticoïden moeten worden voortgezet. Ook intraveneuze kuren met megadoses glucocorticoïden en intra-articulaire injecties kunnen de glykemie tijdelijk verhogen bij voorbeschikte patiënten. Af en toe is in die gevallen een therapeutische interventie vereist. Meerdere studies hebben aangetoond dat deflazacort minder diabetogeen is dan prednisolon (27).

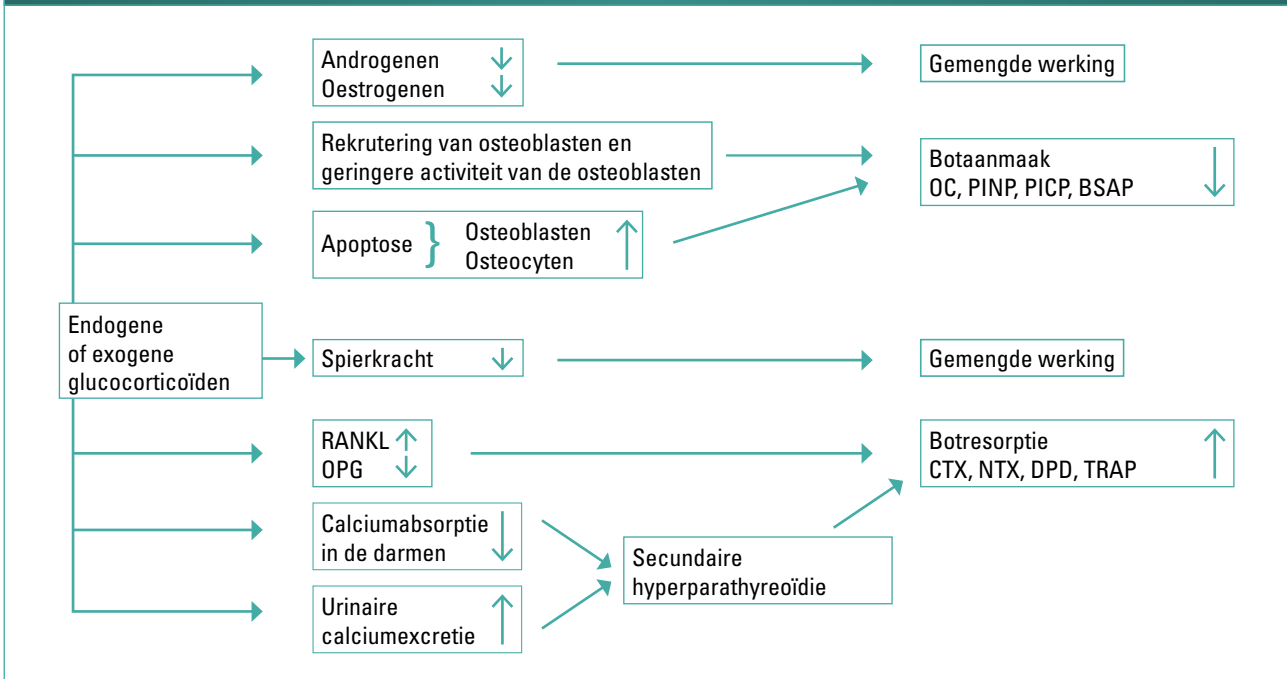
Bij patiënten die zeer lang glucocorticoïden hebben gekregen, kan het moeilijk zijn om de behandeling stop te zetten. De patiënten kunnen secundaire bijnierschorsinsufficiëntie krijgen en hebben dan min of meer lange tijd een hydrocortisonsubstitutietherapie nodig. Bij sommige patiënten, bijvoorbeeld senioren met polymyalgia rheumatica, moet het optreden van gewrichtspijn na stopzetting van cortison doen denken aan een recidief van de reumatische aandoening. Soms is het moeilijk een onderscheid te maken met een secundaire ziekte van Addison.

### BOTMETABOLISME

Patiënten met actieve reumatoïde artritis vertonen periarticulair én systemisch botverlies (13, 16, 28). De expressie

Figuur 2: Meerdere mechanismen die apart of tegelijkertijd zouden kunnen meespelen bij de ontwikkeling van cortisonosteoporose en effect op de biologische markers van botremodeling.

OC: osteocalcine; PINP: N-terminale propeptide van type I-procollageen; PICP: C-terminale propeptide van type I-procollageen; BSAP: botspecifieke alkalische fosfatase; CTX: C-telopeptide; NTX: N-telopeptide; DPD: desoxypyridinoline; OPG: osteoprotegerine; TRAP: tartraatresistente zure fosfatase.



van RANKL en de geringere hoeveelheid osteoprotegerine in het skelet bevorderen de rekrutering en de differentiatie van de osteoclasten, wat resulteert in botverlies. Het ontstoken gewrichtsvlies is een belangrijke bron van inflammatoire cytokines, met name TNF-alfa, die de productie van RANKL door osteoblasten en stromale cellen stimuleert (29). Het is dan ook niet verwonderlijk dat TNF-alfa-antagonisten het skelet kunnen beschermen tegen botverlies (30).

Zoals al vermeld, heeft een van de frequentste bijwerkingen van glucocorticoïden betrekking op het skelet. De botdichtheid begint snel te dalen na het starten van een behandeling met glucocorticoïden. De mechanismen van cortisonosteoporose worden elders besproken (31) (Figuur 2). Preventief en curatief worden meestal bisfosfonaten voorgeschreven, in combinatie met calcium- en vitamine D-supplementen. Bij resistentie tegen bisfosfonaten (vooral bij optreden van nieuwe fracturen tijdens de behandeling) kan teriparatide geïndiceerd zijn. Hoe hoger de initiële dosering van glucocorticoïden, des te meer interfereren ze met de respons op parathormoon, wat niet het geval is met bisfosfonaten. De respons wordt echter niet volledig tenietgedaan (32).

## CONCLUSIE

Inflammatoir reuma en vooral reumatoïde artritis, de meest onderzochte vorm van inflammatoir reuma, kan op zich de oorzaak zijn van comorbiditeit buiten de gewrichten

als gevolg van ontstekingsverschijnselen. Een behandeling met glucocorticoïden kan echter ook tal van complicaties meebrengen. Deze geneesmiddelen verhogen evenwel de levenskwaliteit en zorgen ervoor dat de patiënten beter kunnen bewegen. Dat helpt in de strijd tegen een sedentair leven, dat schadelijk is voor het skelet. Glucocorticoïden werken snel, zijn overal te verkrijgen en kosten weinig in vergelijking met biologische geneesmiddelen. Dat alles maakt dat ze nog vaak worden voorgeschreven. Ze worden nog sterk aangeraden bij systemische inflammatoire opflakkingen; in die indicatie zijn ze moeilijk te vervangen. Dankzij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, zoals biologicals, zullen de therapeutische indicaties voor glucocorticoïden in de nabije toekomst echter meer dan waarschijnlijk afnemen, of zullen we op zijn minst de dosering en de duur van de behandeling kunnen verminderen.

## Dankwoord

De auteur bedankt Marie-Christine Hallot voor het tikken van het manuscript.