

- Reumatoïde artritis
- Introductie van de patiënt
 - Voorgeschiedenis;
 - Beloop van de behandeling;
- Literatuur
- Vragen / discussie

Reumatoïde artritis

- Bij RA ontstaan gewrichtsontstekingen.
- auto-immuunziekte..
- chronische aandoening met een wisselend verloop

- alle leeftijden, vaker bij vrouwen dan bij mannen.
- In Nederland hebben ongeveer 260.000 mensen reumatoïde artritis.
- Reumatoïde artritis is geen erfelijke ziekte.
- omgevingsfactoren

Behandeling Reumatoïde artritis

tijdige behandeling kan het ziekteproces van reumatoïde artritis aanzienlijk afremmen en soms zelfs helemaal tot rust brengen.

NSAID's (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs)

DMARD's (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs)

Methotrexaat (MTX)[®], Sulfasalazine.[®]

Corticosteroiden

Biologicals DMARD

Etanercept[®], Adalimumab[®], Kineret[®] en Infliximab[®]

Veiligheid en effectiviteit immuuntherapie en auto-immuun ziekte in VG

REISAMIC studie:

Prospectieve studie;

registratie van CTC2 ir AE's bij patiënten behandeld met immuun checkpoint inhibitors (ICI)

doel: associaties tussen reeds bestaande AID enerzijds en irAE-vrije overleving, algemene overleving en beste objectieve responspercentage anderzijds.

Veiligheid en effectiviteit immuuntherapie en auto-immuun ziekte in VG, resultaten

Patiënten: 397

Pre-existing AID: 45 pt met 53 AID's

No pre-existing AID: 352 pt

- 20 van de 45 patiënten: irAE op waarvan bij 11 patienten een relatie was met een pre-existing AID ('AID flare').
- 15 van de 20 door met immuuntherapie waarbij 12 pt behandeld werden voor de AID waarvan 6 pt steroiden kregen.

Veiligheid en effectiviteit immuuntherapie en auto-immuun ziekte in VG, resultaten

Patiënten: 397

Pre-existing AID: 45 pt met 53 AID's

No pre-existing AID: 352 pt

- De IrAE-free survival time was significant korter bij AID patienten (mediaan: 5.4 maanden) dan bij patienten zonder AID (mediaan: 13 maanden).
- Geen verschil tussen beide groepen wb overall survival en response rate.

Veiligheid en effectiviteit immuuntherapie en auto-immuun ziekte in VG, conclusie

Patiënten die behandeld worden met een anti-Pd-1 antibody met een auto-immuunziekte in de VG hebben een significant hoger risico op een immuun gerelateerde AE.

Met het juiste management lijken anti-PD-1-antilichamen even veilig en effectief te zijn bij AID-patiënten als bij AID-vrije patiënten.

VG patiënte, 61 jaar

- 2007 Reumatoïde artritis
- September 2016 cT4N0M1b adenocarcinoom RBK. Ivm metastase darm: ileocoecaalresectie. Nadien start Carboplatin-Alimta kuren gevolgd door maintenance Alimta
- Augustus 2018 endobronchiale progressie waarvoor debulking (UMC Radboud) en aansluitend palliatieve radiotherapie (30 Gy in 10 fracties)
- Verwijzing naar JBZ voor immunotherapie

VG patiënte, 61 jaar

- Risico's aangaande start immunotherapie en kans op immuun gerelateerde bijwerkingen zijn voorafgaand aan de start van de pembrolizumab met patiënte besproken door longarts en VS.

Medicatie voor start Pembrolizumab

- Mediactie:
- pcm 3 x 1000 mgr.
- fentanyl 25 ug 1 x per 3 dgn.
- pregabaline 75 mg 1 x 1
- celecoxib 200 mg 1 x 1
- foster 2 x 2 pufs
- prednison 5 mg 2 x 1
- omeprazol 40 mg 1 x 1
- zoplicon 7,5 mg.

Huidige situatie voor start Pembrolizumab

- Dyspneu: -
- Hoest: +
- Sputum + wit van kleur met bloedbijmenging.
- Eetlust: +
- Ontlastingspatroon: 2-3 keer dgs, in de ochtend BSC type 4 daarna 1-2 keer daags waterdunne diarree.
- Gewrichtsklachten: schouders, polsen en knieën NRS 3-4.
- Duizeligheid:-
- Vermoeidheidsgraad: PS 1 heel de dag bezig, huishoudelijk. Wandelen 4 km, probeert dit dagelijks ,fietsen.
- Visus: Sinds alimta veel last van droge en tranende ogen.
- Neuropathie: boven benen sinds chemo, CTC 1-2.
- Jeuk:-

Verloop van de kuren

- 30-10-18 na 2 kuren Stabiele ziekte
Geen toename reuma klachten
- Voor kuur 4: meer last van vingerkootjes, voelen stram aan, niet dik, rood, warm. Nog acceptabel. M.n. meer last met handwerken.

Verloop van de kuren

- Voor kuur 5:

Endocrinologie					
<input type="checkbox"/> TSH	150		36		17
<input type="checkbox"/> Vrij T4	4.2		13		16

Januari 2019 na 6 kuren

- Toenemende pijnklachten rechter pols sinds haakwerk in december.
- Geen oedeem, niet rood, niet warm.
- Icc reumatoloog JBZ
- Overleg reumatoloog st Maartenskliniek Nijmegen:
 - Azathioprine en adalimumab tot augustus 2016.

24 januari '19 reumatoloog

Lichamelijk onderzoek

- Nu geen artritis meer (nergens)
- Ook pols nu rustig.

Conclusie:

- Op dit moment rustige reumatoïde artritis
- Mogelijk ook tendinitis geweest

Beleid:

- Vooralsnog 10mg prednison en celecoxib zo nodig door
- controle afspraak 3 maanden
- DEXA scan + telefonisch consult
- Laagdrempelig contact reumatoloog

DEXA scan 8-02-19

Sclerosering L2 tot met L4. De T-score van L1 is -1,7. T-score van het linker collum femoris is -1,1. Geen inzakkingen.

Conclusie: Osteopenie.

- 8-02-19: tc door reumatoloog: toename klachten pols, huisarts heeft injectie in pols gezet op 7-02!

15-02-19 TC reumatoloog

toename pols klachten: Spoedconsult
polsbrace (heeft nu brace gericht op quervain) via
handtherapeut

Lich. onderzoek: Niet rood, niet warm, niet dik, geen
koorts.

Conclusie:

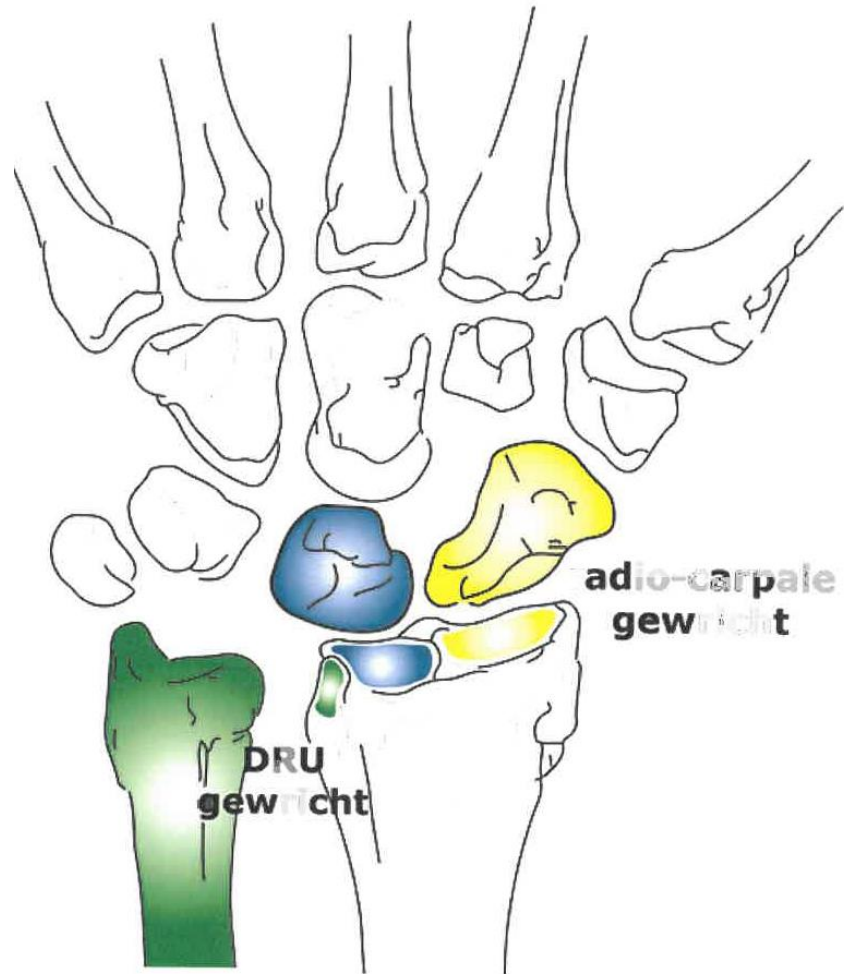
Tenosynovitis flexoren

Geen quervain en ook geen artritis

Beleid: echo pols re + li
celecoxib naar 2dd

18-03-19 radioloog belt reumatoloog

- Beeld niet goed te duiden. inderdaad geen quervain. Supinatie beperking opvallend. Komt niet verder. Indicatie knijpfoto's?
- Mogelijk maar dan ook reden om plastischchirurg te laten kijken. Probleem in DRU?
- Beleid: Afspraak bij reumatoloog vervroegen



21-03-19 Consult reumatoloog

warme rode plek rond flexoren loge. Pijn bij supinatie en manipulatie DRU. Met separate bewegingen niet goed te localiseren.

Conclusie:

Reumatologisch niet goed te verklaren

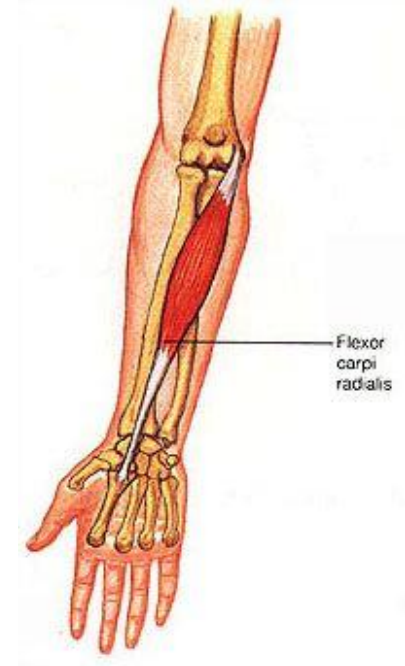
Echografisch tenosynovitis flexoren maar dat lijkt niet alles te verklaren.

Beleid:

- MRI pols
- Knijpfoto's
- icc handchirurgie om diagnostisch mee te kijken
- telefonisch consult nadien
- Op dit moment geen andere opties dan pijnstilling en meer diagnostiek

Klinisch: FCR tendinitis

Injectie in m flexor carpi radialis



25-04-20 plastisch chirurg

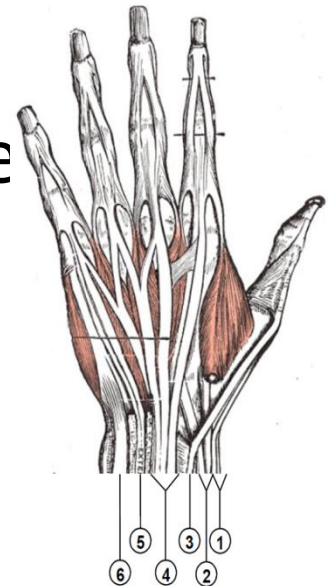
MRI:

In het DRU gewricht bevindt zich een geringe hoeveelheid synoviaal weefsel. Geen aanwijzingen voor tenosynovitis beide flexoren. Wel zien we enig tenosynovitis bij het extensor compartiment 1 tot en met 4.

Klinisch: forse verbetering na de injectie

Beleid: expectatief.

Bij klachten Tc plastisch chirurg



16-05-19 overleg plastisch chirurg + reumatoloog

- nu weer pijn volair/radiaal proximaal van pols en rode vlek ulnair thv schacht ulna, ook proximaal van pols.
- begint links nu langzaam ook te komen

DD: neuropathie nervus radialis superficialis bij medicatie

- Lijkt locale neuropathie echter gezien begin andere kant cave systemisch.
- NB Wel duidelijk géén reumatoïde artritis gerelateerd probleem

lcc neuroloog: 20-05: geen neuropathie

24-05 reumatoloog

AVL

- Dat de neuroloog niets kan objectiveren sluit de diagnose van de plastisch chirurg (dat het de zenuw betreft) niet uit. De opties zijn erg beperkt. We kunnen een injectie geven in de hoop dat het middel voldoende verspreidt om de zenuw wat rust te geven.

25-05 consult reumatoloog

Veel pijn aan zowel radiale als ulnaire zijde pols rechts

Links lang niet zo erg

Lich onderzoek: Niet goed te lokaliseren. Diffuus wat gezwollen maar niet op 1 pees/gewricht

Conclusie: Reumatologisch niet te verklaren

DD neuropathie?

Proberen switch pijnstilling:

- celecoxib > etoricoxib 90mg
- pregabaline naar amitriptyline 25mg
- niet belasten
- controle afspraak 2 weken

28-05-19 longarts

12 kuren pembrolizumab

Ct thorax: stabiele ziekte

Beleid: pembrolizumab vanaf nu 1 x per 6 weken.

28-08-19: polsklachten =

Nu ook klachten rechter voet, rood en gezwollen

reumatoloog 13-09-19

A:Handen gaat wel zolang er rekening mee wordt gehouden
Heeft nu arcoxia + paracetamol 3d1. Dat naast fentanyl pleisters.

Lich onderzoek: Geen synovitis. Zowel in handen en voeten.

Beleid:

- Geen indicatie voor een DMARD
- Reumatologisch geen behandel opties voor huidige klachten
- Met name rekening houden met overbelasting
- etoricoxib als pijnstilling + paracetamol door
- prednison dosis besproken: lom gekozen om vooralsnog niet af te bouwen
- controle afspraak 3 maanden + laboratorium onderzoek

13-12-19 reumatoloog

A: Houdt last van de pols. Heeft geen amitritpline meer.
Wel weer pregabaline

Lich. onderzoek: Pols oogt rustig. Wat warmte middenvoet
rechts zonder overtuigende zwelling

Conclusie: Geen activiteit reumatoïde arthritis, met name
tendinogene klachten en belastingscomponent.

Beleid: etoricoxib door

- prednison proberen naar 7,5mg te verlagen
- controle afspraak 3 maanden

20-01-20 Tc VS

A:

gaat goed.

Houdt veel last van pols rechts en rechter voet.

Merkt geen verschil van prednison naar 7,5 mg.

Pols nog in brace, dan minder pijnklachten.

NRS: 4

Patiënte vind de klachten vervelend maar acceptabel. Wil zeker door gaan met pembrolizumab.

ASCO guidelines inflammatoire artitis

Een aandoening gekenmerkt door ontsteking van de Gewrichten

Klinische symptomen: gewrichtspijn gepaard met zwelling van de gewrichten; ontstekingsverschijnselen, zoals stijfheid na inactiviteit of in de ochtend, langdurig. 30 minuten tot 1 uur; verbetering van symptomen met NSAID's of corticosteroiden maar niet met opioïden of andere pijnstillers kan ook wijzen op ontstekingsartritis

ASCO guidelines

- Diagnostische opwerking

G1

Volledige reumatologische geschiedenis en onderzoek van alle perifere gewrichten op gevoeligheid, zwelling en bewegingsbereik; onderzoek van de wervelkolom

Overweeg gewone röntgenfoto / beeldvorming om metastasen uit te sluiten en gewrichtsschade (erosies) te evalueren, indien van toepassing

Overweeg auto-immuun bloedpaneel inclusief ANA, RF en anti-CCP en ontstekingsremmende markers (ESR en CRP) als de symptomen aanhouden; als symptomen wijzen op reactieve artritis of de wervelkolom beïnvloeden, overweeg dan HLA B27-testen

ASCO guidelines

- Diagnostisch onderzoek
G2
Volledige geschiedenis en onderzoek zoals hierboven; laboratoriumtests zoals hierboven
Overweeg US 6 MRI van aangetaste gewrichten indien klinisch geïndiceerd (bijv. Aanhoudende artritis die niet op de behandeling reageert, verdenking op differentiële diagnoses zoals metastatische laesies of septische artritis)
Overweeg een vroege verwijzing naar een reumatoloog, als er sprake is van zwelling van de gewrichten (synovitis) of als de symptomen van artralgie blijven bestaan. 4 weken
- G3-4
conform G2
Win advies en beoordeling in bij reumatologen
Monitoring: Patiënten met inflammatoire artritis moeten worden gecontroleerd met reumatologische onderzoeken, inclusief inflammatoire markers, elke 4-6 weken nadat de behandeling is ingesteld.

Table 5. Management of Musculoskeletal irAEs in Patients Treated With ICPIs

5.0 Musculoskeletal Toxicities

5.1 Inflammatory arthritis

Definition: A disorder characterized by inflammation of the joints

Clinical symptoms: Joint pain accompanied by joint swelling; inflammatory symptoms, such as stiffness after inactivity or in the morning, lasting > 30 minutes to 1 hour; improvement of symptoms with NSAIDs or corticosteroids but not with opioids or other pain medications may also be suggestive of inflammatory arthritis.

Diagnostic work-up

G1

Complete rheumatologic history and examination of all peripheral joints for tenderness, swelling, and range of motion; examination of the spine

Consider plain x-ray/imaging to exclude metastases and evaluate joint damage (erosions), if appropriate

Consider autoimmune blood panel including ANA, RF, and anti-CCP, and anti-inflammatory markers (ESR and CRP) if symptoms persist; if symptoms are suggestive of reactive arthritis or affect the spine, consider HLA B27 testing

G2

Complete history and examination as above; laboratory tests as above

Consider US ± MRI of affected joints if clinically indicated (eg, persistent arthritis unresponsive to treatment, suspicion for differential diagnoses such as metastatic lesions or septic arthritis)

Consider early referral to a rheumatologist, if there is joint swelling (synovitis) or if symptoms of arthralgia persist > 4 weeks

G3-4

As for G2

Seek rheumatologist advice and review

Monitoring: Patients with inflammatory arthritis should be monitored with serial rheumatologic examinations, including inflammatory markers, every 4-6 weeks after treatment is instituted.

Grading	Management
All grades	Clinicians should follow reports of new joint pain to determine whether inflammatory arthritis is present; question whether symptom new since receiving ICPI
G1: Mild pain with inflammation, erythema, or joint swelling	Continue ICPI Initiate analgesia with acetaminophen and/or NSAIDs
G2: Moderate pain associated with signs of inflammation, erythema, or joint swelling, limiting instrumental ADL	Hold ICPI and resume upon symptom control and on prednisone ≤ 10 mg/d Escalate analgesia and consider higher doses of NSAIDs as needed If inadequately controlled, initiate prednisone or prednisolone 10-20 mg/d or equivalent for 4-6 weeks If improvement, slow taper according to response during the next 4-6 weeks; if no improvement after initial 4-6 weeks, treat as G3 If unable to lower corticosteroid dose to < 10 mg/d after 3 months, consider DMARD Consider intra-articular corticosteroid injections for large joints Referral to rheumatology
G3-4: Severe pain associated with signs of inflammation, erythema, or joint swelling; irreversible joint damage; disabling; limiting self-care ADL	Hold ICPI temporarily and may resume in consultation with rheumatology, if recover to G1 or less Initiate oral prednisone 0.5-1 mg/kg If failure of improvement after 4 weeks or worsening in meantime, consider synthetic or biologic DMARD Synthetic: methotrexate, leflunomide Biologic: consider anticytokine therapy such as TNF-α or IL-6 receptor inhibitors. (Note: As caution, IL-6 inhibition can cause intestinal perforation; while this is extremely rare, it should not be used in patients with colitis.) Test for viral hepatitis B, C, and latent/active TB test prior to DMARD treatment Referral to rheumatology.

Additional considerations

Early recognition is critical to avoid erosive joint damage.

Corticosteroids can be used as part of initial therapy in inflammatory arthritis, but due to likely prolonged treatment requirements, physicians should consider starting corticosteroid-sparing agents earlier than one would with other irAEs

Oligoarthritis can be treated early on with intra-articular corticosteroids; consider early referral.

Consider PCP prophylaxis for patients treated with high dose of corticosteroids for > 12 weeks, as per local guidelines.

Arthralgia: Pain in the joints without associated swelling; may be found in conjunction with myalgia (muscle pain), a common AE

DDx to consider:

- Arthritis (see Figure 14 for further tests and management)
- Polymyalgia rheumatica (see arthritis as may present with small joint synovitis)
- Myositis (characterised by tenderness to palpation of muscle)

Due to the paucity of literature on management of this AE, this algorithm serves as a general guide only; seek rheumatology advice if severe symptoms not responding to steroids

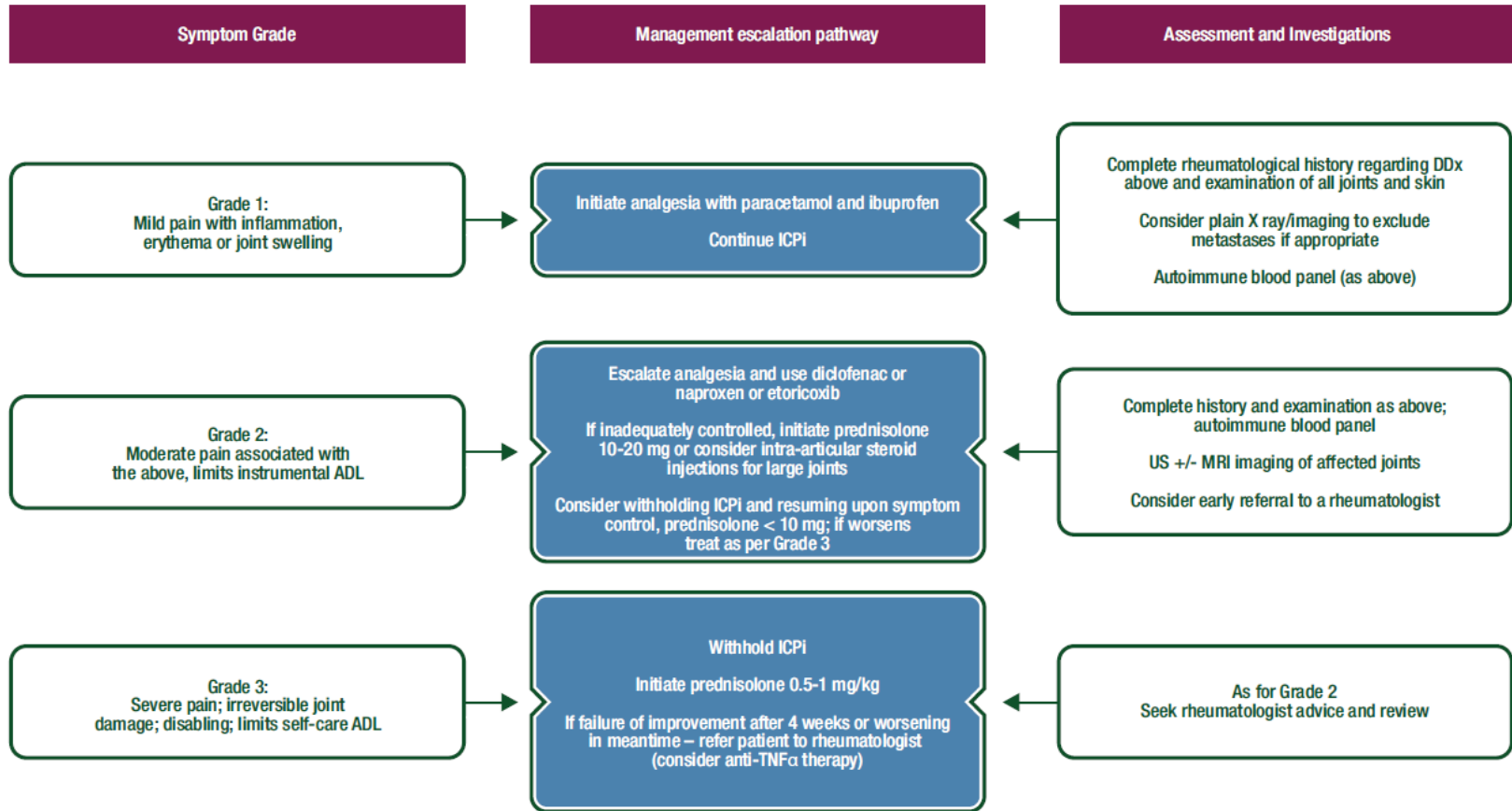


Figure 13. ICPI-related toxicity: management of arthralgia.

ADL, activities of daily living; AE, adverse event; DDx, differential diagnosis; ICPI, immune checkpoint inhibitor; MRI, magnetic resonance imaging; TNF α , tumour necrosis factor alpha; US, ultrasound.

Conclusie

Voorafgaand hoger risico op irAE bespreken met patiënt.

Multidisciplinaire monitoring

