

Prof.dr. A.H.M. Van der Helm-van Mil

Het veranderende gezicht van reumatoïde arthritis



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Het veranderende gezicht van reumatoïde artritis

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. A.H.M. Van der Helm-van Mil

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het gebied van

Reumatologie, in het bijzonder Vroege Artritis

aan de Universiteit Leiden

op vrijdag 14 oktober 2016.



**Universiteit
Leiden**

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Stelt u zich de volgende vier scenario's voor. Erna zal ik u vragen wat u verkiest.

Het 1^e scenario. U bent 54 jaar. Sinds 10 jaar hebt u pijn en zwellingen aan de gewrichten. De ontstekingen zijn de afgelopen 10 jaar niet weg geweest. U bent rolstoelgebonden geraakt en u heeft een beperkte beweeglijkheid van de schouders en ellebogen. Dit is lastig, het lukt u bijvoorbeeld niet goed om het eten naar uw mond te brengen. U zult daarom binnenkort gewrichtvervangende operaties krijgen.

Scenario 2. U bent 54 jaar. Tien jaar geleden kreeg u pijnlijke en ontstoken gewrichten, met de meeste last van uw handen. Uw bent eerst twee jaar met pijnstillers behandeld; dat hielp weinig. Erna kreeg u goudinjecties. Sindsdien zijn de zwellingen afgenomen, maar u houdt bijna dagelijks pijn. Uw handen zijn vervormd geraakt. Mensen spreken u hier soms op aan. In het huishouden kunt u zich redden met deze handen, maar uw werk bent u toen u ziek werd kwijtgeraakt.

Scenario 3. U bent 46 jaar. Twee jaar geleden kreeg u pijn en zwellingen aan de handen, de huisarts stuurde u binnen een paar weken door naar een reumatoloog, die direct een behandeling met methotrexaat begon. Hiermee gaat het goed. Twee maal kwamen gewrichtsontstekingen terug en werd de dosering opgehoogd. De verwachting is dat u vele jaren medicijnen moet gebruiken. Aan de buitenkant is niets aan u te zien. Bij het begin van de ziekte heeft u een periode niet kunnen werken. Gelukkig heeft u uw baan behouden, en doet u nu normaal mee in het arbeidsproces. Wel houdt u voortdurend last van moeheid.

Scenario 4. U bent 46 jaar. Twee jaar geleden kreeg u pijn aan de handen, met name 's morgens vroeg, u merkte dat u bij het aankleden uw knooppjes niet meer goed dicht kon maken. De

huisarts stuurde u meteen naar de reumatoloog. Deze vond aan de buitenkant *geen* gewrichtsontstekingen, maar vertrouwde het niet. Er werd bloedonderzoek en afbeeldendonderzoek gedaan. Hier waren afwijkingen te zien. U hoorde dat u zeer waarschijnlijk een heel vroege fase van reumatoïde artritis had en u kreeg een jaar lang medicijnen. Hierdoor verdwenen uw klachten. Na het stoppen van de medicatie zijn deze nooit meer teruggekomen. Duidelijk gezwollen gewrichten heeft u nooit gehad en functioneel zijn er geen blijvende problemen. U runt een druk gezin, heeft uw eigen bedrijf en staat vol in het leven. De periode met gewrichtsklachten ligt volledig achter u.

Geachte toehoorders, als ik u vraag welk scenario van reumatoïde artritis u verkiest, hoeft u niet lang na te denken.

Wat is reumatoïde artritis eigenlijk? Reumatoïde artritis, ik zal het kortweg RA noemen, is een ontstekingsziekte van de gewrichten. De gewrichten zijn de scharnieren van het lichaam. Zij maken het mogelijk te bewegen, zodat u bijvoorbeeld op de harde banken in deze zaal af en toe kan verzitten. De binnenzijde van deze scharnieren is bekleed met een dun laagje cellen. Bij RA is een afweerreactie tegen het eigen lichaam gericht, die gepaard gaat met ontsteking. Het dunne laagje bekleding komt vol te zitten met ontstekingscellen. Daardoor wordt het gewricht dikker, dit geeft pijn en functieverlies. Als de ontsteking lang bestaat raken het ondergelegen kraakbeen en bot beschadigd. Als deze beschadigingen in grootte en aantal toenemen ontstaan er vervormingen die blijvende gevolgen hebben voor de functionaliteit. De ontstekingen beginnen meestal in handen en voetgewrichten, maar grotere gewrichten doen vaak mee. Wanneer RA lang bestaat raken andere organen ook ontstoken; er kunnen bijvoorbeeld reumaknobbels ontstaan in de huid en in de longen, en de voortdurende ontsteking geeft een grotere kans op hart- en vaatziekten. Kortom RA is een systeemziekte. Het begint vaak tussen het 40e en 50e jaar en komt voor bij 1% van de bevolking. Statistisch gezien betekent dit dat één of enkelen van ons hier aanwezig RA hebben.

De afgelopen twee decennia is een enorme vooruitgang geboekt in de behandeling van RA. In deze rede wil ik de huidige stand van zaken bespreken, en met u vooruitblikken naar wat er mogelijk in het verschiet ligt. Dat kan niet zonder eerst achterom te kijken naar wat geweest is.

Het verleden

De ziekte bestaat al eeuwen. Al in de vijfde eeuw voor Christus maakte de beroemde Griekse geneesheer Hippocrates in zijn geschriften melding van gewrichtsontstekingen. Op sommige 19^e-eeuwse schilderijen zijn reumatisch gedeformeerde handen te zien, maar de aandoening kreeg in de 19^e en begin 20^e eeuw weinig aandacht. Als je leeft in tijden waarbij de gemiddelde levensverwachting 45 jaar is, en infectieziekten de belangrijkste doodsoorzaak zijn, heeft een ziekte die zich aan het laatste deel van het leven uit met ontstoken gewrichten en die weliswaar chronisch maar niet direct levensbedreigend is, niet de hoogste prioriteit. Pas midden in de 20^e eeuw is RA herkend als een apart ziektebeeld. Sinds die tijd wordt het klassieke beeld van RA omschreven als symmetrische gewrichtsontstekingen, gepaard gaande met ochtendstijfheid en op den duur met reumaknobbels en boterosies. Dit betekent dat de diagnose RA met name werd gesteld op *uiterlijke* kenmerken. En dat is nog steeds zo. Dat was ook zo in de eerste drie patiënten die ik u schetste. Of dat in de toekomst zo blijft is de vraag. Daarover zo meteen meer.

Eerst wil ik kort met u terugblikken naar de geschiedenis van de behandeling. Een artikel uit de JAMA van 1949 beschreef de behandeling van toen.¹ Een belangrijk behandeldoel was het voorkomen van deformiteiten en flexie contracturen. De kern van de behandeling was rust. Dat betrof bedrust, dus rust voor het hele lichaam, en rust voor de gewrichten door het dragen van spalken. Er werd gedacht dat mensen met RA, net als mensen met tuberculose, langdurig bedrust moesten hebben in een sanatorium. De tweede pijler was pijnstilling, in de vorm van salicylaten. Daarnaast werden ook andere soorten behandeling gegeven. Een voorbeeld is climatotherapie,

dat betekende dat in koudere landen een tropische kas werd gebouwd waar patiënten meer dan 100 dagen in verbleven. Andere behandelingen waren herhaalde bloedtransfusies, bestraling en koortstherapie. Bij dat laatste werd koorts opgewekt door uitwendige hitte of door een lichaamsvreemd eiwit toe te dienen. Er werd erkend dat het wetenschappelijk bewijs van de werkzaamheid van deze laatste therapieën niet duidelijk was, maar het werd geprobeerd. Met de kennis van nu weten we dat geen van de genoemde behandelingen ziekte modificerend is. Dat betekent dat de mensen die in die tijd de ziekte RA kregen het natuurlijk beloop van de ziekte ondergingen. Het was dan ook niet verwonderlijk dat psychotherapie werd gezien als een noodzakelijk onderdeel van de behandeling; het doel was om mensen het drastisch veranderde toekomstperspectief te leren accepteren. Want in het verschiet lagen aanhoudende pijnen, functionele beperkingen, kans op rolstoelafhankelijkheid, en op een verkorte levensduur. U herkent hier de ziektegeschiedenis van de eerste persoon.

Ook in de regio Leiden was de behandeling zoals hierboven beschreven. Het gebouw Sole Mio in de duinen van Noordwijk dat tevoren als tuberculosekliniek was gebruikt, werd in de jaren '50 omgebouwd tot reumakliniek. Gemiddeld verbleven mensen hier 130 dagen per opname.

In 1974, mijn geboortjaar, verscheen een klinische les over de behandeling van RA in het Nederlands Tijdschrift der Geneeskunde.² Nog steeds was rust gecombineerd met fysiotherapie, orthopedisch operatief ingrijpen en pijnstilling de kern van de behandeling, maar geleidelijk aan werd onderzoek gedaan naar de reuma onderdrukkende effecten van medicijnen zoals goudinjecties en antimalaria tabletten.

Eind jaren '80 en begin jaren '90 werd medicamenteuze behandeling steeds belangrijker. Als salicylaten na maanden of jaren gebruik onvoldoende respons gaven, werden milde ziekte modificerende medicijnen gestart, zoals goud in het voorbeeld van de tweede persoon.

Geleidelijk aan werd medicatie belangrijker en het ziektebeloop wat minder ernstig. In Sole Mio in Noordwijk was de gemiddelde opname duur van 130 dagen teruggebracht naar 30 dagen. Uiteindelijk is Sole Mio in 1995 gesloten en werden de revalidatiebedden ondergebracht in het Academisch Ziekenhuis Leiden.

Het heden

Hoe anders is het nu. De rolstoel is verdwenen en klinisch relevante gewrichtsschade komt vrijwel niet meer voor. Er zijn meerdere redenen aan te wijzen voor deze verbetering. Ten eerste wordt een behandeling éérder gestart. Een behandeling met ziektemodificerende medicijnen start niet meer pas twee jaar na de diagnose, maar binnen een paar weken. Daarnaast worden nu meteen krachtige ziektemodificerende middelen ingezet. Minder krachtige middelen hebben plaats gemaakt voor methotrexaat als eerstelijnsbehandeling. Ten derde is niet alleen de start van de behandeling veranderd, maar ook de follow-up. Zodra er tekenen van een actieve ziekte zijn wordt de medicatie aangepast door de dosis te verhogen, van middel te veranderen of een middel toe te voegen. Dit alles om de ontsteking zo goed mogelijk te onderdrukken. En tot slot zijn er de laatste jaren heel wat nieuwe medicamenten aan ons therapeutisch arsenaal toegevoegd, die gebruikt kunnen worden als de conventionele medicamenten onvoldoende werken. Dit zijn de biologics. Waar middelen als methotrexaat een breed effect hebben, remmen de meeste biologics één specifiek signaal van de ontstekingscascade. Er zijn heel wat signalen die een sleutelrol hebben in de ontstekingsreactie en al door één van deze signalen te neutraliseren kan de ontstekingsreactie effectief worden onderdrukt.

Alles bij elkaar is de huidige behandeling succesvol in het onderdrukken van de ontstekingen bij RA. Uitingen als reumanoeduli, reumalong en een cervicale slip zien de dokters die nu in opleiding zijn nauwelijks meer. Tien jaar geleden deed ik actief onderzoek naar de genetische achtergrond van de ernst van gewrichtsschade van RA-patiënten, en mijn promovendi hebben daarom röntgenfoto's van handen en voeten van vrijwel alle

goede RA-cohorten op de wereld gescoord. We hebben diverse genetische risicofactoren voor ernstige gewrichtsschade ontdekt. Hoewel deze resultaten bijgedragen aan een groter begrip van het ontstaan van gewrichtsschade, zijn de uitkomsten van deze onderzoeken klinisch minder relevant geworden. Want gewrichtsdeformaties ontstaan vrijwel niet meer. Kortom, in een tijdsbestek van slechts enkele decennia is het eeuwenoude karakteristieke gezicht van RA verdwenen. Patiënten met RA zijn niet meer duidelijk aan de buitenkant te herkennen. En waar in de vorige eeuwen een RA-patiënt op een schilderij makkelijk af te beelden was door de gedeformeerde handen te schilderen, moet in de 21^e eeuw een abstract beeld gekozen worden om de ziektelast uit te beelden.

Dat in een betrekkelijk korte tijd het gezicht van RA drastisch veranderd is, kan ik ook illustreren met een voorbeeld uit eigen ervaring uit de tijd dat ik hoofd van de polikliniek was. In 2006 startte ik daarmee. De zojuist genoemde verbeteringen in de behandeling van RA waren reeds ingevoerd. Nieuwe patiënten hadden daar profijt van, maar er was ook een grote groep patiënten die de ziekte al vele jaren had en waar hulpmiddelen en rolstoelen nodig waren. In die tijd was onze wachtkamer van de polikliniek prima, maar de balie was eigenlijk niet meer dan een tafel, en moest worden opgeknapt. Volgens de richtlijnen van de architect moest een nieuwe balie een 'sta balie' worden met een glazen afscheiding tussen secretaresse en patiënt. Een van de zorgen was dat het persoonlijke contact te lijden zou hebben van een glazen wand, maar we maakten bezwaar met het argument dat het voor patiënten in een rolstoel onmogelijk is een afspraak te maken bij een balie waar je moet staan om de secretaresse te zien. Dat argument bleek steekhoudend en een lagere balie zonder glazen wand werd ingepland. Er ging een tijd overheen voordat het plan werd uitgevoerd, en toen de wachtkamer een paar jaar later daadwerkelijk was verbouwd waren rolstoelen vrijwel uit de wachtkamer verdwenen... Weer een paar jaar later werd onze poli gevraagd te verhuizen naar een andere plek, en inderdaad, we kunnen nu uit de voeten met een 'sta balie'...

Een ander en minder anekdotisch voorbeeld dat laat zien dat de behandeling van RA verbeterd is gaat over sterfte. Dit voorbeeld is gebaseerd op data uit het Leidse Early Arthritis Clinic cohort. Sinds 1993 wordt aan alle patiënten die met een nieuwe gewrichtsontsteking op de Leidse polikliniek reumatologie komen gevraagd om mee te doen aan dit Early Arthritis Cohort. Gelukkig wil vrijwel iedereen meedoen. Uit de data die de afgelopen 23 jaar verzameld zijn hebben we ontzettend veel geleerd. Onder andere is gebleken dat er in de jaren '90 oversterfte was onder patiënten met RA, maar dat patiënten tegenwoordig een even lange levensverwachting hebben als de rest van de bevolking.

6 Heel recent deed promovendus Wouter Nieuwenhuis een bevinding in dit Leidse Early Arthritis Cohort die ons verder aan het denken zet.³ Hij liet zien dat RA-patiënten tegenwoordig vroeger gediagnostiseerd worden. Daarbij hebben zij ten tijde van de diagnose minder ontstoken gewrichten en lagere ontstekingswaarden in het bloed, dan patiënten die gediagnosticeerd werden in de jaren '90 en de vroege jaren 2000. Dat betekent dat een eerdere diagnose hand in hand gaat met een milder ziektebeeld. Deze bevinding lag wel voor de hand. Verrassend was echter dat de patiënten zelf tegenwoordig, ondanks dat ze minder ontstekingen hebben, juist meer klachten aangeven. In vergelijking met de mensen die 10 of 20 jaar geleden de diagnose RA kregen, ervaren de RA-patiënten van nu meer pijn, meer stijfheid en meer moeheid ten tijde van de diagnose.³ Waarschijnlijk heeft deze paradox niets te maken met de ziekte zelf, maar met een veranderde maatschappij. De maatschappij is sneller geworden, met meer productiedruk. Daarnaast is de tijdgeest veranderd en zijn de verwachtingen van de gezondheid en de gezondheidszorg toegenomen. Dit tezamen kan verklaren waarom een milder ziektebeeld nu als een grotere belasting wordt ervaren. Dit resultaat over de ziektebeleving van mensen met RA onderstreept dat het verder terugdringen van de ziekte last van luxe is, maar een noodzaak in deze tijd.

Is het klaar?

Dat is een belangrijke observatie, want een in het veld momenteel veel gehoorde uitspraak is dat het probleem van de ziekte RA is opgelost. "Reuma is klaar".

Zeer gewaardeerde toehoorders, ik vraag u na te denken of dat zo is.

Denkt u aan patiënt 3, dat was de persoon aan wie aan de buitenkant niets te zien is, maar die wel een chronische ziekte heeft. Om de ziekte te onderdrukken gebruikt hij chronisch medicijnen. Sommige medicijnen neemt hij dagelijks en andere wekelijks. Met name van de wekelijkse medicijnen is hij 1 of 2 dagen ellendig. Hij moet bij deze medicijnen terughoudend zijn met alcohol en regelmatig zijn bloed laten controleren. Deze medicijnen maken hem ook vatbaarder voor infecties. Dus behalve baat, heeft hij ook last van de medicijnen die hij moet innemen, en hij neemt deze medicatie gedurende tientallen jaren. Betekent dit dat het probleem van RA is opgelost? Wat denkt u?

Laten we nog even langer bij hem stil staan. Hij werkt gewoon. Meestal. Meestal heeft hij geen gewrichtsontstekingen, maar zo eens per zoveel tijd spelen gewrichtsontstekingen toch weer op. In die periode heeft hij stijfheid bij opstaan, pijn en kan hij minder goed uit de voeten. Dan krijgt hij een periode aangepast werk, totdat de aangepaste medicijnen weer werken en de ontstekingen weer onderdrukt zijn. Daarbij is het een geluk dat hij werk heeft dat gedurende die perioden kan worden aangepast, maar bij veel beroepen is dat niet het geval. Betekent dit dat het probleem van RA is opgelost? Wat denkt u?

Maar het grootste probleem van patiënt 3 is nog niet genoemd, en dat is de moeheid. Daar heeft hij veel last van, ook in tijden dat de gewrichtsontstekingen rustig zijn. De medicijnen verminderen de vermoeidheid nauwelijks. Hij is bepaald niet de enige met aanhoudende moeheidsklachten. Onderzoek uit het Leids Early Arthritis Cohort heeft laten zien dat ondanks

het verdwijnen van de oversterfte en van functioneel relevante gewrichtsschade, er een ziekte aspect is dat onveranderd is, en dat is de mate waarin patiënten moeheid ervaren. Patiënten die behandeld worden in 2016 zijn gedurende hun ziektebeloop nog even moe als patiënten die behandeld werden in de jaren '90.⁴ Betekent dit dat het probleem van RA is opgelost? Wat denkt u?

Laten we ook een andere bril opzetten, en in de huid van minister Schippers kruipen. Zij ziet de totale kosten van de gezondheidszorg nog steeds stijgen. Momenteel wordt 11% van het bruto binnenlands product besteed aan de gezondheidszorg, en daarmee zijn de uitgaven hoger dan in veel andere landen in Europa. Stijgende kosten van geneesmiddelen zijn een belangrijk deel van de totale kosten, en 4 van de top 5 geneesmiddelen waaraan het meeste geld wordt gespendeerd zijn biologics die onder andere voor RA worden voorgeschreven. Wereldwijd kosten deze vier biologics tezamen 38 miljard euro per jaar.⁵ Dit bedrag is hoger dan de kosten van dure geneesmiddelen gebruikt voor kanker. Rekent u maar mee. Voor 1 jaar gebruik van biologics rekent een farmaceut bijna 15.000 euro per persoon per jaar. Voor kanker zijn er ook dure middelen, maar deze worden vaak voor een bepaalde duur gegeven. De biologics voor RA kunnen niet als een zogenaamde 'kuur' gegeven worden, maar worden gegeven als een chronische onderhoudsbehandeling. Stoppen lukt vaak niet, en in de loop der jaren zal het absoluut aantal gebruikers daarom makkelijker stijgen dan dalen. Denkt minister Schippers dat het probleem van RA is opgelost? En wat denk u?

Samengevat, vandaag de dag gaat de ziekte RA op individueel niveau over functioneren, en over zingeving want het hebben van de ziekte betekent een onzichtbare rem voor mensen. En op socio-economisch niveau gaat het over de betaalbaarheid van onze gezondheidszorg.

Kortom het glas is half vol, maar ook half leeg, want RA is nog steeds een chronische ziekte. De vraag nu is: waar is de kraan?

Mogelijkheden voor de toekomst

Oftewel hoe kan het beter?

Om die vraag te beantwoorden komen we op de vraag hoe die chroniciteit ontstaat. Welke biologische mechanismen zijn er voor verantwoordelijk dat de ontstekingen niet meer weggaan maar persisteren? Ondanks decennia van onderzoek naar het ontstaan van RA is dat niet bekend. We weten dat ziekteprocessen al langer actief zijn voordat een gewrichtsontsteking aan de buitenkant waarneembaar is. Tot een paar jaar geleden dachten we dat de ziekte begon als het eerste verdikte, ontstoken gewricht ontstond. Nu weten we dat al maanden tot jaren daarvoor auto-antistoffen en verhoogde ontstekingsfactoren in het bloed aanwezig kunnen zijn. Dan is het ziekteproces mogelijk al begonnen. In de loop van de tijd rijpen de auto-immunreactie en of de ontstekingsreactie steeds verder uit, waarbij het proces op den duur onomkeerbaar wordt en de chronische ziekte RA is ontstaan.

Hoe langer de ontstekingen bestaan, hoe kleiner de kans dat een behandeling het proces ongedaan kan maken. Deze observatie wordt de 'window of opportunity' genoemd. Promovenda Jessica van Nies heeft hier onderzoek naar gedaan. Ze heeft het effect van een vroege behandeling duidelijk laten zien. Als een behandeling binnen 12 weken na het ontstaan van de klachten start, is de kans groter dat er geen schade optreedt en dat op de lange termijn de medicatie ook weer gestopt kan worden zonder dat ontstekingen terugkomen.^{6,7} Ze onderzocht deze tijdsrelatie in Nederlandse en Franse cohorten en dit resulteerde in momenteel het best aanwezige bewijs dat een 'window of opportunity' echt bestaat. Welke biologische effecten ten grondslag liggen aan het dit effect moet nog worden opgehelderd.

Wel betekent deze bevinding dat als we de ziekte willen uitroeien, we terug moeten naar de bron. RA is door de hooggeleerde Hazes wel eens vergeleken met een plantje. Ik wil deze vergelijking van RA graag doortrekken naar onkruid. U weet dat als u niets aan onkruid doet, het op den duur meters hoog

in uw tuin staat. Als u het onkruid een halve meter boven de grond afsnijdt, dan is het even wat minder erg aanwezig. En als u het onkruid vlak boven de grond afsnijdt, is het even helemaal weg. Maar erna is het onherroepelijk terug. Het een halve meter boven de grond afsnijden is de behandeling van RA in de jaren '90, en het vlak boven de grond afsnijden is de behandeling anno 2016. Maar iedereen die tuiniert weet dat onkruid alleen echt verdwijnt als alle wortels weggehaald worden. Zo is het waarschijnlijk ook bij RA.

Mijn hoop voor de toekomst van RA is dat we de wortels kunnen uitroeien voordat het onkruid boven de grond komt; dit zoals gesuggereerd in de ziektegeschiedenis van de 4^e persoon. Momenteel voeren we de TREAT EARLIER studie uit om uit te vinden of dit kan. Dit is het *eerste* onderzoek dat onderzoekt of het werkt om patiënten te behandelen met het conventionele en goedkope medicament methotrexaat in een fase waarin de gewrichtsontstekingen nog niet aan de buitenkant waarneembaar zijn, dus wanneer de ziekte zich nog in een ondergrondse fase bevindt. De moeilijkheid van deze studie is om genoeg patiënten in deze vroege fase te herkennen. Om dit voor elkaar te krijgen is samenwerking vereist, zowel met huisartsen, als met ziekenhuizen in Zuidwest Nederland. Ik ben dan ook trots dat deze studie een regionale effort is geworden. Vrijwel alle ziekenhuizen in de regio, en dat zijn het Spaarne gasthuis, het Haga, MCH Bronovo, Groene hart, Reinier de Graaf, IJsselland, St Franciscus, Maasstad, Reumazorg Zuid-West Nederland, Ikazia ziekenhuis en het Erasmus Medisch Centrum doen mee. Iets wat door zoveel handen wordt gedragen, moet wel slagen.

Met deze studie zijn we er nog niet. In de komende decennia zijn er nog een heel aantal vragen om te beantwoorden. Een van de belangrijkste vragen is, hoe kunnen we RA optimaal herkennen als de ziekte zich nog in de zogenoemde ondergrondse fase bevindt?

Herkenning van RA

Zoals een tuinier onkruid herkent aan een aantal uiterlijke kenmerken van een plant, zo herkent een reumatoloog RA. Het herkennen van RA berust op patroonherkenning, het gaat om de *combinatie* van een aantal kenmerken. Het patroon van kenmerken is in de loop der tijd wat veranderd, zoals we bespreken, maar de aanwezigheid van een ontstoken gewricht is altijd een kernelement geweest. Maar het probleem is dat als een gewricht zo ontstoken is dat het aan de buitenkant te voelen is, de ziekte vaak al chronisch geworden is. Hoewel het niet eens makkelijk is om een ontstoken gewricht vroeg te herkennen, is het dan vaak al te laat. De uitdaging is dus om de wortels te zoeken voordat het onkruid opkomt. Maar hoe kunnen we de juiste patiënten herkennen voordat de ontstekingen aan de buitenkant duidelijk zijn? Als je goed naar patiënten luistert, dan vertellen ze dat ze al langere tijd klachten of beperkingen ervaren voordat een reumatoloog een gewrichtsontsteking kan voelen. Vaak gaan hier enkele weken of maanden aan vooraf met pijnklachten die soms zeurderig beginnen en niet altijd meteen als alarmerend worden ervaren. In deze periode zijn er vaak ook beperkingen in bewegingen waar handen of voeten voor nodig zijn. Bijvoorbeeld bij het vastdoen van knopen bij het aankleden, bij het inschenken van melk bij het ontbijt of bij het lopen. Een combinatie van pijnklachten, functiebeperkingen die met name 's morgens vroeg aanwezig zijn, en ochtendstijfheid samen geeft een patroon dat reumatologen kunnen herkennen, ook als er nog geen klinisch ontstoken gewricht is en er aan de buitenkant dus nog niets te zien is. Dat is patroonherkenning in de vroegste fase van RA. Patiënten met pijnklachten die reumatologen met hun klinische expertise herkennen hebben we 'Clinically Suspect Arthralgia' genoemd. Een aantal jaar geleden zijn we patiënten met 'Clinically Suspect Arthralgia' in het LUMC gaan vervolgen. Hanna van Steenberghe was de eerste promovenda op dit cohortonderzoek. Ze liet zien dat de klinische expertise van reumatologen een goede eerste discriminator is.⁸ Soms was het achteraf loos alarm omdat mensen geen RA ontwikkelden, maar het bleek een betrouwbare screeningsmethode, want haar onderzoek liet

zien dat door de klinische expertise te gebruiken er maar weinig mensen die later RA kregen door de reumatoloog waren gemist.

Hoewel deze klinische expertise heel bruikbaar is in de dagelijkse praktijk van de tweede lijn, is het subjectief. Voor het doen van wetenschappelijk onderzoek is dat een nadeel, omdat het heterogeniteit kan introduceren. Om de klinische expertise in meetbare criteria uit te drukken heb ik in 2015 een Europese werkgroep geleid. Met een team van 18 reumatologen, en patiënten en health professionals uit 15 Europese landen is het gelukt de klinische expertise te vertalen in objectieve klinische kenmerken die te meten zijn. Dit is een stap voorwaarts. Een uniforme definitie maakt het mogelijk om dezelfde soort mensen te onderzoeken, zodat de uitkomsten van verschillende studies met elkaar vergeleken kunnen worden.

Zoals een tuinier uit alle wortels in de tuin, alleen de wortels van het onkruid wil herkennen, zo willen reumatologen onder alle mensen met gewrichtspijnklachten, degenen kunnen herkennen die klachten hebben ten gevolge van een beginnende RA. Voor een optimale differentiatie, is het herkennen van de juiste *klinische* elementen alleen niet genoeg, want we zagen dat een deel van de patiënten waarbij de reumatoloog op basis van de klinische presentatie aan een beginnende RA dacht uiteindelijk geen RA ontwikkelden. Om een klinische verdenking meer of minder waarschijnlijk te maken zijn er hulponderzoeken. En juist op een zo vroeg moment in de ziekte als het klinisch beeld nog niet voldoende is uitgerijpt kunnen hulponderzoeken een extra grote rol hebben. Grofweg zijn er drie soorten hulponderzoeken, namelijk bloedonderzoek dat auto-antistoffen meet, bloedonderzoek dat ontstekingswaarden meet, en afbeeldendonderzoek dat ontsteking in een gewricht zichtbaar maakt. In het Leids Clinically Suspect Arthralgia cohort bepalen we de waarde van deze hulponderzoeken.

Ik zoom eerst in op het afbeeldendonderzoek. Om ontsteking in het gewricht nauwkeurig in beeld te brengen gebruiken we

Magnetic Resonance Imaging, MRI. Samen met zeergeleerde Reijnierse van de afdeling radiologie hebben we laten zien dat patiënten inderdaad al een langere tijd ontsteking hebben in de gewrichten voordat dit aan de buitenkant waarneembaar is.⁹ Met MRI kunnen we dit wel vinden. MRI is een heel gevoelig onderzoek dat kleine hoeveelheden ontsteking oppikt. Heel gevoelig meten heeft echter ook een nadeel, er is een kans dat *teveel* opgepikt wordt. Om te voorkomen dat dingen die normaal zijn als ziekte bestempeld worden, heeft promovendus Lukas Mangnus bijna 200 gezonde mensen van verschillende leeftijden gescand.¹⁰ Op de MRI's van gezonde mensen was veel meer te zien dan we aanvankelijk dachten. Met name bij gezonde ouderen, en in bepaalde gewrichten, is met MRI een klein beetje ontsteking te zien. Deze beelden van gezonden zijn heel belangrijk om te kunnen herkennen wat op een MRI kenmerkend is voor een vroege fase van RA.

In het Clinically Suspect Arthralgia cohort worden de MRI's ook in loop van de tijd herhaald, dus zowel bij mensen die in de loop van de tijd wel RA krijgen, als bij mensen die uiteindelijk geen RA ontwikkelen. Deze seriële data moeten nog dege-lijk geanalyseerd worden, maar hieruit kunnen we veel leren over hoe een ontstoken gewricht ontstaat. Op MRI scans is te zien dat niet alleen de gewrichtsbekleding aan de binnenzijde van het gewrichtskapsel ontstoken is, maar dat ook de bekleding om de pezen frequent ontstoken is, en vaak ook het om- liggend bot. Ons onderzoek tot nu toe laat zien dat deze verschillende soorten ontstoken weefsels prognostisch van belang zijn in verschillende ziektefasen. Ontstoken bot is een sterke voorspeller voor het later krijgen van gewrichtsschade, maar het is mogelijk geen vroeg fenomeen. Ontstekingen rondom de pezen daarentegen zijn juist wel een heel vroeg fenomeen en voorspellend voor het later ontwikkelen van RA.

Ik noemde drie soorten hulponderzoeken. Naast afbeeldende onderzoeken, is ook bloedonderzoek behulpzaam. In het bloed kunnen we onder andere autoantistoffen meten. Waar vroeger reumafactor de belangrijkste autoantistof was, blijkt er inmid-

dels een heel scala aan autoantistof reactiviteiten voor te komen in RA. Echter de aanwezigheid van een of enkele autoantistoffen in mensen zonder gewrichtsontstekingen is lang niet altijd één op één voorspellend voor het daadwerkelijk ontwikkelen van RA. Welke biologische of moleculaire kenmerken de autoantistoffen hebben die daadwerkelijk geassocieerd zijn met het ontwikkelen van RA is het onderzoeksterrein van de hooggeleerde Toes en zeergeleerde Trouw in het LUMC. De biomaterialen en klinische gegevens verzameld binnen het Early Arthritis Cohort en het Clinically Suspect Arthralgia cohort, vormen een belangrijke basis voor dit onderzoek. Dit is een mooi voorbeeld waar klinisch en laboratoriumonderzoek elkaar versterkt.

De derde categorie hulponderzoeken zijn ontstekingsmarkers in het bloed. In praktijk gaat dit om de bezinking en de CRP. Deze laboratoriumbepalingen geven aan dat ergens in het lichaam een ontsteking is. Deze bepalingen worden op grote schaal en in allerlei situaties in de geneeskunde gedaan. In patiënten met RA zijn deze soms foutpositief, en vaak foutnegatief. En zo heel vroeg in de ziekte zijn ze nog vaker foutnegatief. Samen met de hooggeleerde Geluk zoeken we binnen het profileringsgebied Immunity, Infectious Diseases and Tolerance naar expressieprofielen van ontstekingsmarkers die meer specifiek zijn voor een vroege fase van RA.

De hulponderzoeken meten dus uit biomarkers. Mijn wens voor de toekomst is dat we de genoemde biomarkers kunnen verfijnen, en de verbeterde biomarkers kunnen combineren. Dit om zo patiënten met RA adequaat te kunnen herkennen in een fase waarin de ontsteking nog niet aan de buitenkant te zien is, en nog niet chronisch geworden is. Dit soort onderzoek vindt niet alleen in Leiden plaats, de recente samenwerking met het Erasmus MC maakt soortgelijk onderzoek in de regio Rotterdam mogelijk.

Vroege behandeling

Het adagium van het reumafonds is 'Reuma de wereld uit'. Dit is natuurlijk de ultieme horizon, maar voor RA was het

voortzicht nog nooit zo hoopgevend. Tot nu toe worden mensen met een beginnende RA *niet* behandeld zolang er aan de buitenkant geen ontstoken gewrichten zijn. Idealiter ziet de toekomstige behandeling eruit zoals geschetst in persoon 4: een behandeling start in een fase van de allereerste klacht en voorkomt een volledige ontwikkeling van de ziekte. Als studies zoals de TREAT EARLIER laten zien dat dit kan, dan heeft het vroeg herkennen van patiënten met RA ook therapeutische consequenties. Dan is het van groot belang om pijnklachten als eerste uiting van RA accuraat te onderscheiden van gewrichtspijnklachten die mensen hebben door andere oorzaken. Dit om te voorkomen dat deze laatste groep mensen onterecht behandeld zal worden. Ik heb geprobeerd uiteen te zetten dat we er hard aan werken om in de toekomst de kans op zowel foutpositieve als foutnegatieve uitslagen te reduceren. De ERC grant die ik vorige maand kreeg betekent een boost voor dit onderzoek.

Causale behandeling

In de toekomst willen we de ziekte niet alleen *vroeg* maar ook *oorzakelijk* behandelen. Zoals gezegd is er nog weinig bekend van de oorzaak en het ontstaan van RA. Er zijn nog veel vragen om te beantwoorden. Zoals in welk orgaan begint het eigenlijk? Mogelijk zijn de eerste triggers die uiteindelijk tot ontsteking leiden niet gelegen in het gewricht; de rol van allerlei organen zoals de longen, het tandvlees en de darmen wordt onderzocht. Nog zo een vraag is, hoeveel triggers zijn er nodig voordat er daadwerkelijk chronische RA is? En, zijn de autoantistoffen wel ziekmakend? En welke cellen zijn ontregeld in de vroegste ziektefasen? Waar de focus van het laboratoriumonderzoek in Leiden ligt op B-cellen, concentreert het labonderzoek in Rotterdam, onder leiding van de zeergeleerde Lubberts, zich op T-cellen en Th17-cellen in het bijzonder.

Voordat RA oorzakelijk kan worden behandeld is nog een lange weg te gaan. Om dit te bereiken is fundamenteel onderzoek nodig, en ook translationeel onderzoek dat een brug slaat tussen het fundamentele werk en de kliniek. Het translationele

werk is mijn passie en ik prijs me gelukkig op afdelingen te werken waar basaal, translationeel en klinisch onderzoek hand in hand gaan.

Precisie geneeskunde

Naast vroeg en oorzakelijk behandelen, is een derde wens om patiënten *gericht* te behandelen. Dat geldt niet alleen de vroegste behandeling in de toekomst, maar dat geldt ook voor de behandeling van nu. Momenteel is de behandeling voor alle RA-patiënten gelijk. Standaard en volgens de richtlijnen wordt er met methotrexaat gestart. Als dit niet werkt, wordt een ander medicijn toegevoegd, of wordt er gewisseld, en als dat niet werkt komen de biologics in beeld. De huidige behandeling komt dus grotendeels neer op 'try and error'.

De uitdaging is dus om gericht te behandelen. Binnen de geneeskunde zijn er legio voorbeelden van zo een gerichte behandeling. Longinfecties veroorzaakt door verschillende verwekkers worden behandeld met verschillende antibiotica. Tumoren met verschillende mutaties of die verschillende receptoren tot expressie brengen worden verschillend behandeld. Het probleem van RA is dat het niet veroorzaakt wordt door één verwekker of door één mutatie, het ontstaan is veel complexer. Maar ook als oorzakelijke behandeling nog onmogelijk is, is precieze geneeskunde wellicht mogelijk door verschillende subvormen van de ziekte te herkennen aan andere kenmerken. Dit is complex, en om complexe problemen op te lossen is het nodig om met verschillende brillen op naar een probleem te kijken. In dat kader heeft mijn groep een inspirerende transsectoriale interactie met de groep van hooggeleerde Lelieveldt, die behalve aan de afdeling beeldverwerking van het LUMC ook aan de TU Delft verbonden is. Vanuit verschillende perspectieven werken we samen aan optimaal gebruik van de data die een MRI ons geeft. Behalve het ontwikkelen van geautomatiseerde beeldverwerking, zal nieuwe kennis uit Delft gebruikt worden om te onderzoeken of computer-based patroonherkenning van MRI data, al dan niet gecombineerd

met laboratoriumgegevens, verschillende groepen patiënten beter kan onderscheiden. Het mogelijke product hier is meer dan de som der delen.

Studenten

Dan een woord tot de dames en heren studenten. Er is een grote discrepantie tussen de relatief kleine hoeveelheid tijd die u in uw opleiding aan de reumatologie besteedt, en het groot aantal mensen in de bevolking dat een reumatologische aandoening heeft of krijgt. Met name tijdens co-schappen is de reumatologie voor velen van u buiten beeld. Ook ik ontdekte de facetten die het vak reumatologie uitdagend maken pas aan het eind van mijn specialisatie tot internist. Zoals u heeft kunnen horen is de reumatologie een vak waarin systeemziekten behandeld worden. En het is een vak waarin de mens centraal staat. Ik hoop dat ik u vanmiddag heb kunnen prikkelen. U bent van harte welkom mee te kijken op onze polikliniek, of mee te doen aan ons onderzoek, ook buiten het curriculum om.

Slotwoord

Zeer gewaardeerde toehoorders, ik kom aan het slot. Ik heb met u teruggeblikt en u laten zien dat RA een ander gezicht heeft gekregen dan vroeger. Ik hoop dat ik u heb kunnen overtuigen dat we ondanks alle vooruitgang nog lang niet klaar zijn, dat het beter moet, en dat het beter kan.

Idealiter is de behandeling van RA precisie geneeskunde waarbij we tijdig de juiste patiënt herkennen en hem of haar de juiste behandeling geven. Daar zijn we nog niet. Onkruid is makkelijker af te maaien dan te ontwortelen. Daarom zullen de stappen die we in de nabije toekomst kunnen nemen misschien kleiner zijn dan de stappen die de afgelopen twee decennia gemaakt zijn, maar ik heb er alle vertrouwen in dat we RA kunnen ontwortelen, met name als we regionaal en internationaal samenwerken.

Dankwoord

Gaarne sluit ik mijn rede af met een dankwoord. Het college van bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, ik ben u dankbaar voor het vertrouwen dat u in mij hebt gesteld door mij op deze leerstoel te benoemen.

Mijn tocht door de wetenschap begon aan het einde van mijn studententijd bij de sectie geriatrie van de afdeling interne geneeskunde. Zeergeleerde Lagaaij, hoewel ik uiteindelijk na de opleiding tot internist niet bij de geriatrie ben teruggekeerd, ben jij voor mij met je enthousiasme voor de wetenschap en je liefde voor de patiënt een rolmodel geweest.

Hooggeleerde Huizinga, vanaf de dag dat ik als arts-assistent bij de reumatologie kwam aanwaaien tot op de dag van vandaag sta jij altijd klaar om van gedachten te wisselen. Jouw bruisende energie is onnavolgbaar.

Hooggeleerde Hazes, onze samenwerking is van recente datum, maar we hebben gemeenschappelijke onderzoeksinteressen. Ik zie uit naar de toekomst.

Hooggeleerde Breedveld, jij hebt de fundamenten gelegd van het Leidse Early Arthritis Cohort en de afdeling reumatologie zoals die nu is. Ik werk er met veel plezier.

Hooggeleerden Toes, Van der Heijde en Kloppenburg, zeergeleerde Allaart, en andere leden van de staf veel dank voor de plezierige samenwerking.

Dank aan alle collega's van de afdelingen radiologie, beeldverwerking, statistiek, epidemiologie en huisartsgeneeskunde met wie het goed samenwerken is. De tijd is te kort om alle namen te noemen.

Een speciaal woord van dank voor allen die bijdragen aan het bouwen en onderhouden van het Leidse Early Arthritis en

Clinically Suspect Arthralgia cohort. Goede data komt niet vanzelf. De researchverpleegkundigen en datamanagers wil ik noemen. Met een speciaal woord van dank voor Jozé Krol. Op de afdeling ben jij de enige die de gegevens van Chipsoft via Promise naar een behapbaar formaat zoals Access weet te krijgen. Jozé je hebt je onmisbaar gemaakt!

Ook de secretaresses op de polikliniek wil ik noemen, want de meesten zijn al decennia aan onze afdeling verbonden.

Binnen het vroege artritis onderzoek ben ik dank verschuldigd aan alle promovendi die handen en voeten hebben geven aan dit onderzoek. Het zijn de collegae Thabet, Van der Linden, Knevel, de Rooij, Krabben, Stomp, Van Nies, Van Steenbergen, Nieuwenhuis, Mangnus, Burgers, Boeters, Ten Brinck en Boer. Zonder jullie was het niet gelukt; super dat jullie vandaag het feest mee vieren.

Tot slot, mijn lieve Joost, Thijmen en Marith. Zoals jullie hebben gehoord biedt het werk uitdagingen. Maar de harmonie van ons gezin, dat geeft geluk. Jullie warmte en liefde, dat zijn de wortels waarop ik bloei.

Ik heb gezegd.

Referenties

- 1 Ragan C. The general management of rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc.* 1949 Sep 10; 141(2): 124-7.
- 2 De Blécourt JJ. Treatment of rheumatoid arthritis with gold. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1974 Mar 23; 118(12): 401-4.
- 3 Nieuwenhuis WP, de Wit MPT, Boonen A, Van der Helm-van Mil AHM. Changes in the clinical presentation of Rheumatoid Arthritis patients from the early 90s to the years 2010; earlier identification but more severe patient reported outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug 24.
- 4 Van Steenbergen HW, Tsonaka R, Huizinga TW, Boonen A, Van der Helm-van Mil AH. Fatigue in rheumatoid arthritis; a persistent problem: a large longitudinal study. *RMD Open.* 2015 Mar 4; 1(1): e000041.
- 5 <http://qz.com349929/best-selling-drugs-in-the-world/>
- 6 Van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, Van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014 May; 73(5): 861-70.
- 7 Van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, Van der Helm-van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2015 May; 74(5): 806-12.
- 8 Van Steenbergen HW, Van der Helm-van Mil AH. Clinical expertise and its accuracy in differentiating arthralgia patients at risk for rheumatoid arthritis from other patients presenting with joint symptoms. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Jun; 55(6): 1140-1.
- 9 Van Steenbergen HW, Mangnus L, Reijniere M, Huizinga TW, Van der Helm-van Mil AH. Clinical factors, anti-trullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov 27.
- 10 Mangnus L, Van Steenbergen HW, Reijniere M, Van der Helm-van Mil AH. MR-detected features of inflammation and erosions occur in symptom-free persons from the general population. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May 23.

PROF.DR. A.H.M. VAN DER HELM-VAN MIL



1996	Geneeskunde, doctoraal examen (cum laude)
1998	Arts examen (cum laude)
2005	Registratie als internist
2006	Registratie als reumatoloog
2006	Promotie (cum laude, universiteit Leiden, Genetics, Autoantibodies and Clinical Features in Understanding and Predicting Rheumatoid Arthritis)
2006-heden	Werkzaam als reumatoloog, afdeling reumatologie, LUMC
2008	ZonMw Klinisch Fellow laureaat
2012	Vidi laureaat
2015	Benoeming hoogleraar Vroege Artritis, Universiteit Leiden
2015	Benoeming bijzonder hoogleraar Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
2016	ERC laureaat

Reumatoïde artritis (RA) is een invaliderende en destructieve gewrichtsontstekingsziekte die voorkomt bij 1% van de bevolking. Het klassieke beeld van RA bestaat uit symmetrische ontstekingen van hand- of voetgewrichten met ochtendstijfheid, die op den duur leidt tot gewrichtsschade en gewrichtsdeformaties. De afgelopen twee decennia zijn de behandelmogelijkheden fors verbeterd: door het goed onderdrukken van de ziekte activiteit komt klinisch relevante gewrichtsschade momenteel bijna niet meer voor. Ondanks deze indrukwekkende vooruitgang blijft RA een chronische ziekte die een langdurige behandeling behoeft. De uitdaging nu is om te verhinderen dat het chronische karakter van de ziekte ontstaat. Hoewel de biologische mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de chroniciteit nog grotendeels onbekend zijn, zijn er aanwijzingen dat de hiervoor belangrijke processen zich afspelen nog voordat gewrichtsontstekingen aan de buitenkant waarneembaar zijn. Deze inzichten over het tijdsbestek leiden tot de vraag of het mogelijk is persisterende ziekte te voorkomen door een behandeling al te starten voordat gewrichtsontstekingen aan de buitenkant van het lichaam waarneembaar zijn. Een bijbehorende vraag is hoe we patiënten met een zich ontwikkelende RA kunnen herkennen zonder teveel foutpositieve of foutnegatieve uitslagen te genereren. Toekomstig onderzoek zal deze vragen beantwoorden.



Universiteit
Leiden